Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg.
(Vorstand: Professor Dr. F. v. Bruchhausen.)

Synthetische Versuche in der Chelidoninreihe

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Philosophischen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl Beyer
Morbach, Bez. Trier

Würzburg 1936.

Dissertationsdruckerei und Verlag Konrad Triltsch, Würzburg

Referent:
Professor Dr. F. v. Bruchhausen.

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juni 1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549802_0071

Theoretischer Teil.

In der Papaveracee Chelidonium Majus L. finden sich neben der zweibasischen Chelidonsäure (γ Pyron, 2,6 Dicarbonsäure) eine Anzahl von Alkaloiden: das Chelidonin, Homochelidonin, Sanguinarin, Chelerythrin, Allokryptopin und das Protopin. Zum Teil kommen einige der genannten Basen in einer auffallend großen Zahl von anderen Papaveraceen vor.

Das Chelidonin, das als das Hauptalkaloid des Schöllkrautes bezeichnet werden darf, wurde schon vor über 100 Jahren (1824) von Godefroy [1]) entdeckt. Die Reindarstellung der Base gelang zuerst Probst [2]) und seine Zusammensetzung erkannten mit $C_{20}H_{19}O_5N$ zuerst Henschke [3]), Schmidt und Selle [4]) richtig.

Charakterisiert wurde das Chelidonin durch die Arbeiten von Tyrer [5]), Wintgen [6]), Henschke und Gadamer [7]). Es ist eine tertiäre Base, die 2 Dioxymethylengruppen, eine Methylimidgruppe und ein alkoholisches Hydroxyl enthält, das sich bei gelinder Wärme acetylieren und benzoylieren läßt. Eingehende experimentelle Untersuchungen in der Chelidonin-Alkaloidgruppe durch Gadamer und seine Mitarbeiter Winterfeld [8]), Stichel [9]), Dieterle [10]), Theißen [11]), Kling [12]) und Schwarz [13]) gestatteten eine systematische Einteilung der 6 Alkaloide nach ihrem konstitutionellen Bau in 3 Gruppen.

I. Die Chelidoningruppe: mit Chelidonin $C_{20}H_{19}O_5N$ und Homochelidonin $C_{21}H_{23}O_5N$.

II. Die Sanguinaringruppe: mit Sanguinarin $C_{20}H_{13}O_4N$ und Chelerythrin $C_{21}H_{17}O_4N$.

III. Die Protopingruppe: mit Protopin $C_{20}H_{19}O_5N$ und Allokryptopin $C_{21}H_{23}O_5N$.

---

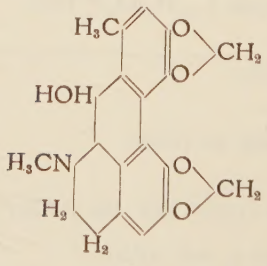
[1]) Godefroy: Journ. d. pharm. Dez. 1824.
[2]) Probst: A 29, 113.
[3]) Henschke: Arch. d. Pharm. 226, 624,
[4]) Schmidt u. Selle: Arch. d. Pharm. 228, 98 (1890).
[5]) Tyrer: Apoth. Zeit. 1897, 442.
[6]) Wintgen: Arch. d. Pharm. 239, 438 (1901).
[7]) Gadamer: Arch. d. Pharm. 257, 298 (1919); 258, 148 (1920); 262, 249 (1924).
[8]) Winterfeld: Arch. d. Pharm. 262, 452 u. 589 (1924).
[9]) Stichel: Arch. d. Pharm. 262, 488 (1924).
[10]) Dieterle: Arch. d. Pharm. 262, 257 (1924).
[11]) Theißen: Arch. d. Pharm. 262, 578 (1924).
[12]) Kling: Diss. Marburg 1927.
[13]) Schwarz: Diss. Marburg 1928.
[14]) Dankwortt: Arch. d. Pharm. 250, 590 (1912).
[15]) Perkin jr.: Journal of the chem. Soc. Lond. 109, 815 (1916); 113, 492 (1918).
[16]) I. Gadamer: Arch. d. Pharm. 258, 148 (1920).
[17]) v. Bruchhausen: Arch. d. Pharm. 260, 97 (1922).

Die Konstitution der Alkaloide der III. Gruppe war vor der der anderen bekannt und zwar ist sie durch Arbeiten von P. W. Dankwortt [14]), Perkin jun. [15]), J. Gadamer [16]) und F. v. Bruchhausen [17]) mit Sicherheit ermittelt. Beide sind Zehnerringalkaloide vom Typus Formel IV. Das Allokryptopin unterscheidet sich nur dadurch vom Protopin, daß an Stelle einer Methylendioxygruppe des letzteren 2 Methoxylgruppen an dem einen Kern stehen. Dieser Unterschied ist in allen 3 Gruppen für die einzelnen zusammengehörigen Paare des Chelidonin-Alkaloidkomplexes äußerst bezeichnend. Chelidonin und Homochelidonin einerseits und Sanguinarin und Chelerythrin andererseits stehen untereinander in demselben Verhältnis wie Protopin und Allokryptopin.

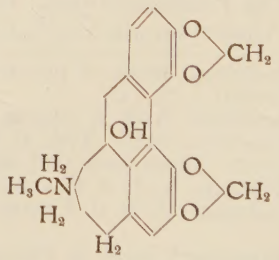
Durch die eingehenden Untersuchungen beim Abbau des Chelidonins durch Kling und Schwarz waren die von Gadamer aufgestellten Konstitutionsformeln dieser tertiären Base als unzutreffend widerlegt. — Den oxydativen Abbau des Chelidonins zum Sanguinarin durch milde Oxydationsmittel, mittels Mercuriazetat, unter Abspaltung von 4 Atomen Wasserstoff und 1 Mol Wasser, sowie die dabei erhaltenen charakteristischen Spaltstücke konnte die Schwarz'sche Formel nicht hinreichend erklären. Unzulänglich hatte sich zudem die Formulierung von Schwarz gegenüber dem Verhalten des Alkaloides gegen Acylierungsmittel und Chlorkohlensäureester, sowie beim Hofmannschen Abbau, erwiesen.

An ihre Stelle mußte also ein Konstitutionsbild des Chelidonins treten, das allen Anforderungen in bezug auf die gesammelten Erfahrungen der Eigenschaftsänderungen der Base bei chemischen Umsetzungen gerecht wurde.

Als Beispiel für die Entwicklung im Aufbau einer chemischen Konstitutionsformel, möge es erlaubt sein, die für das Chelidonin sich aus seiner steigenden Kenntnis ergebenden ersten Formelbilder zu skizzieren. (I und II).



I

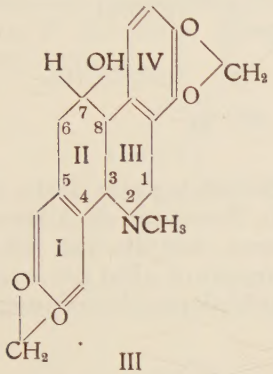


II

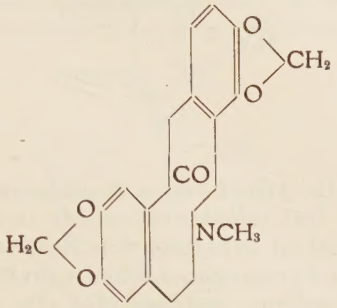
v. Bruchhausen und Bersch [18]) hatten aus den für sie äußerst wichtigen Untersuchungen von Kling geschlossen, daß die Methylimidgruppe im Chelidoninringkörper mit 2 Benzylresten verknüpft sein mußte, denn der zweimalige Emde-Abbau in saurem

[18]) v. Bruchhausen u. Bersch: B. 63, 2520 (1930).

Medium gelang sehr leicht unter Bildung eines stickstofffreien Körpers. Auf dieser Überlegung fußend und unter konsequenter Miteinbeziehung aller Erscheinungen bei chemischen Reaktionen, gelang ihnen unter besonderen phylogenetischen Erwägungen eine Konstitutionsformel aufzustellen, die mit allen gezeigten Eigenschaften des Chelidonins in vollem Einklang stand. (III).



III



IV

Sie haben als erste das Chelidonin in engere Beziehung zum Protopin gestellt, mit dem es die gleiche Bruttoformel, die gleichen Seitenketten und die übereinstimmende Stickstoffbindung gemeinsam hat. (IV).

Es ist wohl nicht ganz einfach, eine verbindende Kette vom Protopin zum Chelidonin zu finden, wie v. Bruchhausen und Bersch aber in ihren Ausführungen in den Berichten darlegen, läßt sich wohl ein genetischer Zusammenhang zwischen Protopin und Chelidonin aus der Muttersubstanz der Zehnerringalkaloide vom Tetrahydroberberintypus, auf das Protopin angewandt, also vom Tetrahydrokoptisin ableiten.

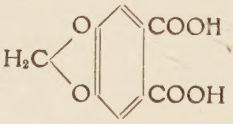
Es bleibt noch die Aufgabe offen, das Chelidonin seinerseits aus dem Protopin zu synthetisieren, das selbst zuerst von Diester [19]) und später von Spaeth und Posega [20]) in das Tetrahydrokoptisin verwandelt wurde.

Die von v. Bruchhausen und Bersch aufgestellte Formel zeigt, daß die typischen Chelidoniumbasen, also die Alkaloide der ersten und zweiten Gruppe, Abkömmlinge eines Naphtophenanthridins sind, eines Ringsystems, das bisher bei Alkaloiden noch nicht angetroffen wurde.

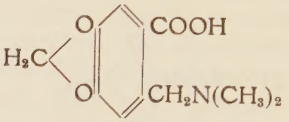
Bei der kritischen Beobachtung ihres Formelbildes konnten v. Bruchhausen und Bersch die erfreuliche Feststellung machen, daß es mit allen bekannten Reaktionen und Sonderheiten im Chemismus in bester Übereinstimmung stand. Einzig und allein unvereinbar mit ihrer allgemein plausiblen Konstitution waren die Feststellungen, die Schwarz beim oxydativen Abbau des Che-

[19]) Diester: Diss. Marburg 1925.
[20]) Spaeth u. Posega: B. 62, 1030 (1929).

lidoninmethins gemacht hatte, also die Tatsache, daß Schwarz einerseits Hydrastsäure (V) und andererseits die Dimethylaminomethyl-methylendioxybenzoesäure (VI) erhalten haben sollte. Ihre Chelidoninformel forderte unbedingt vicinale Anordnung der Seitenketten in dem gefundenen Spaltstück. (VI).

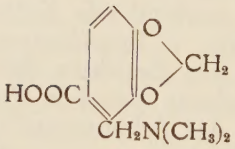


V

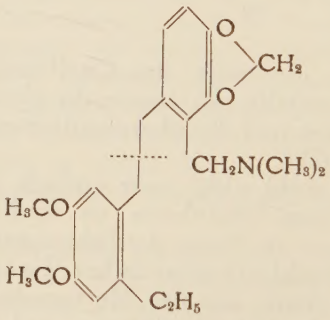


VI

Die Arbeit von v. Bruchhausen und Bersch lag also darin, sollte ihre fast selbstverständlich erscheinende Konstitution Allgemeingültigkeit erhalten, den Beweis zu führen, daß die von Schwarz beim Permanganatabbau erhaltene Aminosäure nicht die von ihm angegebene, sondern die von ihnen geforderte Anordnung der Substituenten haben mußte. (VII).



VII



VIII

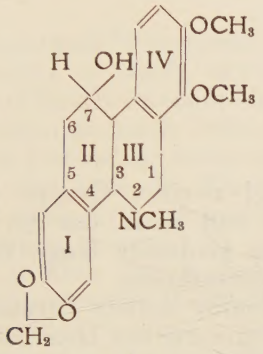
Der Weg ihrer Arbeit war also vorgezeichnet, er bestand darin, die Spaltstücke, die sie vermuteten und nach ihrer Formel verlangen mußten, durch Synthese darzustellen und dadurch die Angaben von Schwarz zu widerlegen.

v. Bruchhausen und Bersch stellten die fragliche Dimethylaminomethylpiperonylsäure aus VIII durch Oxydation dar, sie war mit dem von Schwarz erhaltenen Produkt identisch. Mit dieser unabänderlichen Tatsache hatten v. Bruchhausen und Bersch einwandfrei gezeigt, daß die Formulierung der Spaltstücke beim Schwarzschen Chelidoninmethinabbau ihren Vermutungen recht gab. Damit war das Skelett in jeder Phase gestützt.

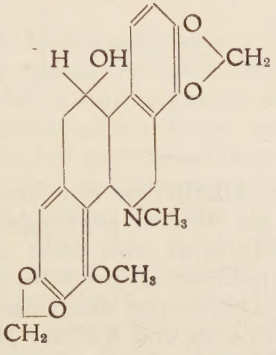
Will man den Beweis der absoluten Richtigkeit der aufgefundenen Chelidoninformel noch vervollständigen, so bedarf es an Hand der Konstitutionsformel nur der geringen Mühe, sich die üblichen chemischen Veränderungen an dem Skelett bei den charakteristischsten chemischen Umsetzungen, in bezug auf das Chelidonin, zu vergegenwärtigen. Hierbei ergibt sich in jeder Phase

eine volle Übereinstimmung der aufgestellten Formel mit den gezeigten Eigenschaften der tertiären Base.

Durch die vergleichende Charakteristik der Basen Protopin und Chelidonin wurden v. Bruchhausen und Bersch veranlaßt, die Struktur des Homochelidonins der des bekannten Allokryptopins aus phylogenetischer Erwägung heraus anzugleichen. Sie erteilten dem Homochelidonin die Struktur des Chelidonins (IX), in dem im Kern IV die Stelle einer Dioxymethylengruppe 2 Methoxylgruppen vertreten.



IX



X

Dem von Gadamer und Winterfeld in sehr geringer Menge isolierten Methoxychelidonin geben v. Bruchhausen und Bersch die Konstitutionsformel X, in Anlehnung an die Struktur des Narkotins, mit dem es vielleicht in verwandtschaftlichem Verhältnis steht.

Durch die äußerst fruchtbaren Arbeiten von v. Bruchhausen und Bersch bestand über die Struktur des Chelidonins nicht mehr der geringste Zweifel. Die Stellung der Seitenketten war ebenfalls durch den synthetischen Aufbau der Spaltstücke des Chelidonins einwandfrei bestätigt.

Für das Homochelidonin hatten auf Grund phylogenetischer Erwägungen im Vergleich zum Allokryptopin v. Bruchhausen und Bersch die Stellung der Methoxylgruppen vollkommen richtig angegeben.

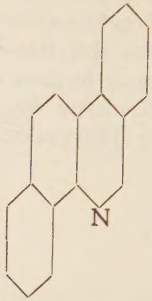
Die korrekte Beweisführung für das im Chelidonin zu Grunde liegende Naphthophenanthridinskelett und die Anordnung der Seitenketten in diesem Gebilde, sowie die für das Homochelidonin in gleicher Weise angegebene Gesamtstruktur, fand durch spätere Veröffentlichungen von Spaeth und Kuffner [21]), die sich nach Gadamer und seinen Mitarbeitern die Bearbeitung des Chelidonins ebenfalls angelegen sein ließen, ihre volle Bestätigung.

Spaeth und Kuffner konnten bei der Zinkstaubdestillation sowohl des Chelidonins wie des Chelerythrins eine Base fassen, die

---

[21]) Spaeth und Kuffner: B. 64, 370, 1123, 2034 (1931).

mit dem von Graebe dargestellten α-Naphtophenanthridin (XI) identisch war.



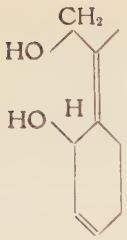
XI

Den vier Alkaloiden der ersten und zweiten Gruppe konnte also nur ein Skelett zugrunde liegen und zwar das des Naphthophenanthridins und nicht das von Gadamer lange Zeit als Arbeitshypothese aufgestellte des Phenanthrens.

Durch Oxydation des Homochelidonins mittels Permanganat erhielten Spaeth und Kuffner Hydrastsäure neben Hemipinsäuremethylimid, was die praktische Bestätigung dessen bedeutete, was vorher schon v. Bruchhausen und Bersch aus phylogenetischer Erwägung die einzig mögliche Homochelidoninformel (IX) aufstellen ließ.

Die einzige Unsicherheit, die die Konstitution des Chelidonins bzw. des Homochelidonins noch in sich barg, war die Tatsache, daß sich die alkoholische Hydroxylgruppe durch keine chemischen Methoden in ihrer Stellung beweisen ließ. Eine Haftstelle des alkoholischen Hydroxyls in den Kernen I, IV und III (Fig. III und IX) war nach den bis ins kleinste bekannten Eigenschaften und chemischen Reaktionen des Chelidonins unmöglich. Betrachtet man das Ringskelett (III), so bleiben für die Einordnung des Hydroxyls also nur noch zwei Möglichkeiten offen, die Besetzung der Kohlenstoffatome 6 oder 7 (Fig. III) mit der alkoholischen Gruppe.

Aus phylogenetischen Erwägungen setzen v. Bruchhausen und Bersch das Hydroxyl an das C_7, was auch wohl das Wahrscheinlichste ist, zumal ja die unter besonderer phylogenetischer Erwägung aufgestellte Struktur des Chelidonins sich sonst in allen Einzelheiten bestätigt hat. Spaeth und Kuffner vermochten ebenso wie vorher schon v. Bruchhausen und Bersch nur den indirekten Hinweis für die Anheftung des Hydroxyls am C_7 zu geben. Er liegt nämlich darin, daß bei dem von Kling beim Emde-Abbau erhaltenen stickstofffreien Körper (XIII), der sich nicht acetylieren läßt, die Ätherbildung aus XII bei Annahme der Haftstelle der Alkoholgruppe am C_6 (Fig. III) zu einem heterozyklischen Siebenerring führen müßte, was sehr unwahrscheinlich ist.



XII

XIII

H. Erpenbeck [22]) versuchte nun die Hydroxylgruppe — in seiner Dissertation — durch oxydativen Abbau in ihrer Stellung im Ring II (Fig. III) zu ermitteln. Er hoffte, im Gegensatz zum Oxychelidonin, das durch Dehydrierung erhaltene Keton weiter abbauen zu können, er versprach sich dabei nach dem Hofmannschen Abbau oder nach der Einwirkung von Acylierungsmitteln nach Eintritt einer Stilbendoppelbindung zwischen C_3 und C_8 (Fig. III) Enolisierung. zwischen C_6 und C_7. Wäre ihm dieser Schritt gelungen, so hätte sich durch Methylierung des phenolisch gewordenen Hydroxyls die Haftstelle des Hydroxyls fixieren lassen. Bei nachfolgender Permanganatoxydation dieses Körpers zum Methyläther einer Oxytrimellithsäure hätte diese Verbindung die Methoxylgruppen in der ursprünglichen Haftstelle der Alkoholgruppe enthalten müssen.

Da die von Erpenbeck angewandten Methoden zu keinem Ziele führten, blieb weiter die Möglichkeit übrig, auf dem Wege einer Synthese das Chelidonin herzustellen und auf diese Weise das die Hydroxylgruppe tragende Kohlenstoffatom mit Sicherheit zu bestimmen.

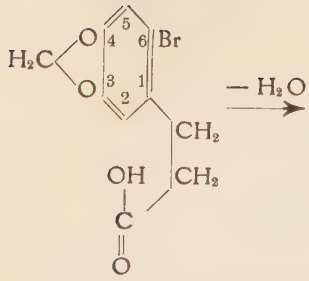
Zu Beginn des Wintersemesters 1933 betraute mich deshalb mein hochverehrter Lehrer, Herr Prof. v. Bruchhausen, mit der Aufgabe, durch synthetischen Aufbau die von ihm und Dr. Bersch aufgestellte Chelidoninformel erneut zu stützen und gleichzeitig endgültig dadurch die Stellung der Hydroxylgruppe zu beweisen.

Versuche zum synthetischen Aufbau des Chelidonins.

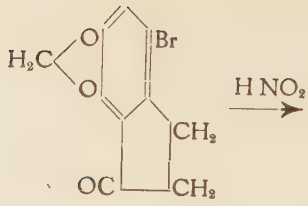
Zum synthetischen Aufbau des Chelidonins konnten zum großen Teil, wie das Strukturbild (Fig. III) zeigt, nur Teilkörper in Frage kommen, die selbst schon die für das Chelidonin charakteristischen Seitenketten, d. h. Dioxymethylengruppen enthalten. Am einfachsten schien die Möglichkeit zur Synthese der tertiären Base aus dem Piperonal bzw. seinen Abkömmlingen, nach folgendem Gang, den es zum leichteren Verständnis und zur besseren Übersicht der Ausführungen zuerst in Formelbildern aufzuzeichnen gestattet sei.

---

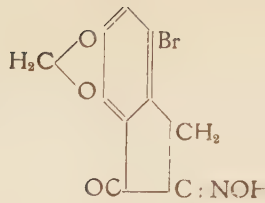
[22]) Erpenbeck: Diss. Würzburg, 1933.



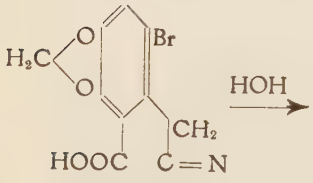
XIII a



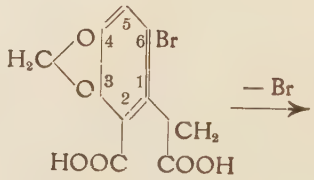
XIV



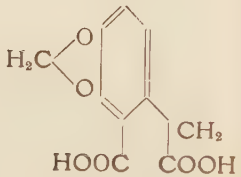
XV



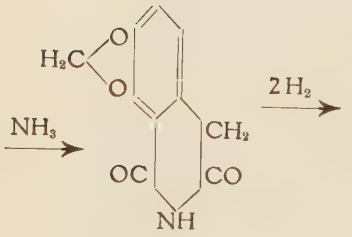
XVI



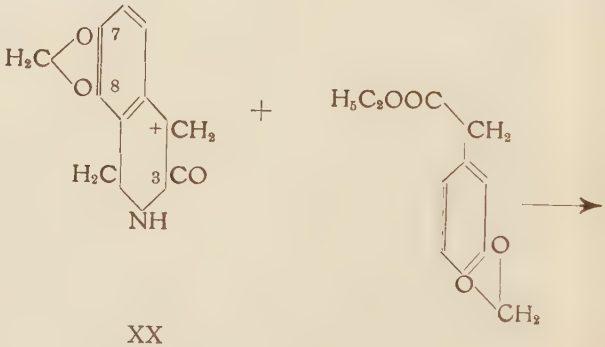
XVII



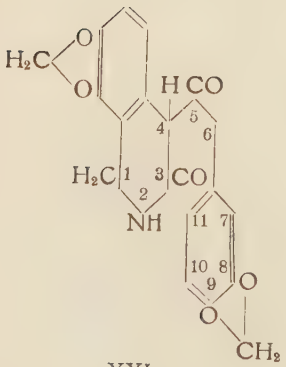
XVIII



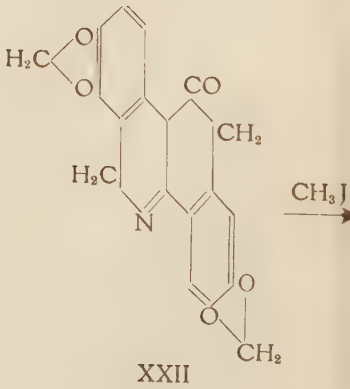
XIX



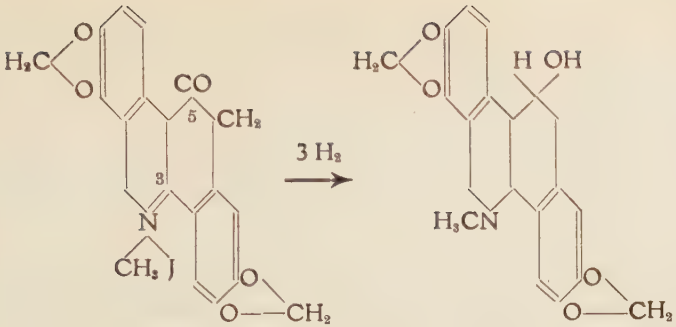
XX



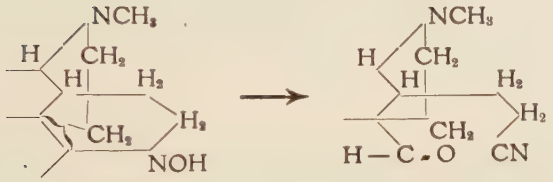
XXI



XXII



XXIII XXIV



XXIV a XXIV b

Nach den Angaben von Haworth, Perkin und Stevens [23]) sollte die von ihnen aus dem Piperonal über die 3,4 Dioxymethylenhydrozimtsäure erhaltene 6 Brom 3,4 dioxymethylen β phenylpropionsäure (XIII a) durch längeres Kochen mit Phosphorpentoxyd in Benzol unter Wasserabspaltung zwischen der Carboxylgruppe und dem zwischen der Seitenkette und der Dioxymethylengruppe eingeschlossenen Wasserstoffatom am Kern unter Ringschluß zu einem Fünferring in das 4 Brom 6,7 dioxymethylenhydrindon übergeführt werden (XIV).

Beim Behandeln des Hydrindons mit salpetriger Säure ist nach üblichen Reaktionen unter Wasseraustritt in α-Stellung zur Carbonylgruppe das Isonitrosoprodukt des 2 Keto- 4 brom 6,7 methylendioxyhydrindon zu erwarten (XV).

Eine Beckmannumlagerung der Ketoxime auf dieses Oxim angewandt wäre wohl ähnlich wie die Beckmannumlagerung zweiter Art beim Dihydrokodeinonoxim verlaufen. — Vgl. dazu die Formelbilder XXIV a und XXIV b. — Schöpf [24]) erhielt nämlich bei der Umlagerung des Dihydrokodeinonoxims ein Isomeres desselben in 50%iger Ausbeute, einen Körper mit einer Cyan- und einer Carbonylgruppe.

Auf das Oxim des 2 Keto 4 brom 6,7 methylendioxyhydrindon übertragen ist das gleichbedeutend mit der Bildung eines Körpers der Formel XVI.

Anschließende Verseifung des gebildeten Nitrils hätte zur 2 Carboxy 6 bromhomopiperonylsäure XVII führen müssen.

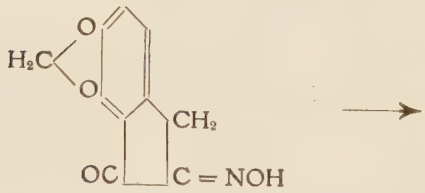
---

[23]) Haworth, Perkin u. Stevens: Chem. soc. Lond. 128, 1764 (1926).
[24]) Schöpf: A. 452, 215 (1927).

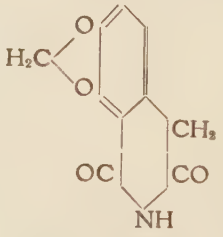
Aus dieser Säure sollte das Brom durch Behandeln der weingeistigen Lösung mit metallischem Natrium oder Natriumamalgam entfernt werden, wie Stepanow [25]) es für andere zyklische Verbindungen angibt. (XVIII).

Durch Kondensation mit Ammoniak unter Abspaltung von 2 Mol Wasser entsteht aus der 3,4 Dioxymethylen 2 carboxyhomopiperonylsäure (XVIII) das ihr entsprechende Ketimid der Formel XIX.

Bemerkt sei hierzu, daß eine Beckmannumlagerung erster Art möglicherweise sofort das Imid der substituierten Carboxypiperonylsäure geliefert hätte und zwar so, daß ähnlich wie bei den Versuchen von O. Wallach [26]) am Zyklopentanon der Imidorest sich zwischen die beiden Carbonylgruppen schiebt, unter Erweiterung des Fünferringes zu einem Sechserring. (XXV und XXVI).



XXV



XXVI

Nach den beim Dihydrokodeinonoxim gemachten Erfahrungen neige ich eher zu der Ansicht von Schöpf, zumal die Ketongruppe in benachbarter Stellung zum stickstofftragenden Kohlenstoffatom die Nitrilbildung einerseits und die Säurebildung andererseits wesentlich unterstützen dürfte.

Selektive Hydrierung der zwischen dem Stickstoff und dem aromatischen Kern (XIX) befindlichen Carbonylgruppe, wie sie beim Hemipinimid zum Hemipinimidin mittels Zinn und Salzsäure nach Salomon [27]) und beim Anhydrid der Hemipinsäure zum Pseudomekonin (Edwards, Perkin jr. und Stoyle) [28]) mittels Zinkstaub in Eisessig in ähnlicher Weise möglich ist, sollte voraussichtlich das 3 Keto- 7,8 dioxymethylen 1, 2, 3, 4 tetrahydroisochinolin (XX), also das für das Chelidoninsystem charakteristische Spaltstück ergeben.

Kondensiert man die durch die benachbarte Carbonylgruppe und den negativen Phenylrest aufgelockerte Methylengruppe (Fig. XX C x) mit Homopiperonylsäureäthylester, so würde man das dem Chelidonin schon sehr nahe verwandte 3 Keto 4 homopiperonyl 7,8 dioxymethylentetrahydroisochinolin (XXI) erhalten.

[25]) Stepanow: C 1905, I. 1273.
[26]) Wallach: A. 312, 171 (1900).
[27]) Salomon: B. 20, 883 (1887).
[28]) Edwards, Perkin jr. u. Stoyle: Journ. chem. Soc. Lond. 127, 195 (1925).

Analoge Kondensationen sind von Schickler [29]) mit Benzylcyaniden und Phenylessigsäureestern durchgeführt worden.

Wasserabspaltung zwischen der Carbonylgruppe (C_3 Fig. XXI) und dem Wasserstoffatom des benachbarten Stickstoffs nach Enolisation und des C_{11}, unter gleichzeitiger Einschaltung einer Doppelbindung zwischen C_3 und dem Stickstoff, sollte den Körper vom Typus Formel XXII ergeben. Bichler und Napieralski [30]) haben nämlich auf dem ähnlichen Wege eine Synthese von Isochinolinen aus Phenyläthylamin und Säurechloriden geschaffen.

Durch Anlagerung von Jodmethyl an das tertiäre Stickstoffatom und nachfolgende Reduktion hätte sich unter Abspaltung von Jodwasserstoffsäure und unter gleichzeitiger Aufhebung der Doppelbindung zwischen dem Stickstoff und dem C_3 die Ketongruppe am C_5, Formel XXIII, in die sekundäre Alkoholgruppe überführen lassen, was gleichbedeutend ist mit einer Synthese des Chelidonins und Fixierung der Haftstelle des fraglichen alkoholischen Hydroxyls.

Die chemischen Umsetzungen zur Gewinnung der 6 Brom 3,4 dioxymethylen β-phenylpropionsäure (XIII a) verliefen zur vollkommenen Zufriedenheit mit jeweils sehr guten Ausbeuten. Allerdings war durch Kochen der 6 Brom 3,4 dioxymethylenphenylpropionsäure mit Phosphorpentoxyd der Ringschluß zum 4 Brom 6,7 methylendioxyhydrindon (XIV), der von Perkin, Haworth und Stevens mit 20%iger Ausbeute angegeben wird, trotz sorgfältigster Reinigung der Produkte und Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln bei mehrfacher Wiederholung auch mit geringeren Ausbeuten nicht möglich.

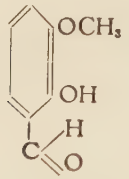
Aus diesem Grunde wurde der Aufbau der in den Formelbildern XIV bis XXIV wiedergegebenen Verbindungen unmöglich und der Gedanke der Synthese des Chelidonins fallen gelassen und der Weg zur synthetischen Gewinnung des Homochelidonins beschritten. Dazu gab noch besonders die Überlegung Veranlassung, daß die Zahl der aromatischen Dioxymethylenverbindungen äußerst beschränkt ist und diese Verbindungen wegen ihrer großen Empfindlichkeit gegen chemische Agenzien die Arbeit mit Methoxylgruppen enthaltenden Körpern ratsamer erscheinen ließ. Außerdem war es für den Beweis der Struktur und die Fixierung des Hydroxyls im Ringsystem gleichgültig, welches der beiden homologen Alkaloide der ersten Gruppe (siehe vorher) durch Synthese aufzubauen gelang.

Der Gang der Synthese liegt hier ebenso wie bei dem vorher versuchten Strukturbau des Hauptalkaloides des Schöllkrautes in der Art der Ausgangsprodukte bedingt. Es bestand die Möglichkeit, das Isochinolinspaltstück XX, allerdings mit Methoxylgruppen, für sich darzustellen, und dann wie bei der gedachten Synthese des Chelidonins eine Kondensation mit Homopiperonylsäureester, anschließenden Ringschluß zwischen C_{11} und C_3 (XXI),

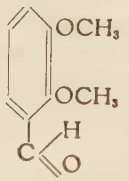
[29]) Schickler: I. pr. 55, 348 (1897).
[30]) Bichler u. Napieralski: B. 26, 1903 (1893).

dann Methylierung am Stickstoff und Reduktion der Ketongruppe in der Stellung 5 durchzuführen, wie es die Formelbilder von XX bis XXIV ausführlich zeigen.

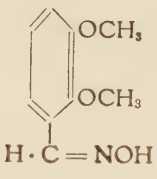
Als Ausgangsmaterial stand der leicht zugängliche 2 Oxy- 3 methoxybenzaldehyd, das o-Vanillin zur Verfügung. Dieser Aldehyd wurde in ähnlicher Weise wie das Vanillin zum Veratrumaldehyd nach Kostanecki [31]) und Tambor in guter Ausbeute in starker, heißer Kalilauge mit Dimethylsulfat zum 2,3 Dimethoxybenzaldehyd methyliert. Der durch Wasserdampf gereinigte Aldehyd ergibt mit Hydroxylamin das 2,3 Dimethoxybenzaldoxim. Dieses läßt sich sehr leicht und auf bequeme Weise durch katalytische Reduktion in methylalkoholisch, salzsaurer Lösung mittels Pd-Tierkohle als Wasserstoff-Überträger in das 2,3 Dimethoxybenzylamin überführen. Nachdem so eine brauchbare Reduktionsmethode zur Verfügung stand, wurde das primäre aromatische Amin die Grundsubstanz vieler synthetischer Versuche. (XXVII—XXX).



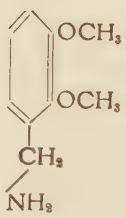
XXVII



XXVIII

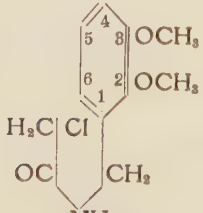


XXIX

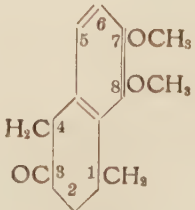


XXX

Aus dem 2,3 Dimethoxybenzylamin läßt sich durch Behandeln mit Chlorazetylchlorid in Benzol das 2,3 Dimethoxybenzylchloracetamid (XXXI) leicht darstellen. Unter Abspaltung von Salzsäure mittels Aluminiumchlorid oder Zinkchlorid zwischen dem Halogen der aliphatischen Seitenkette und dem Wasserstoff am C_6 (XXXI) war Ringschluß zum 3 Keto 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolin zu erwarten. (XXXII).



XXXI



XXXII

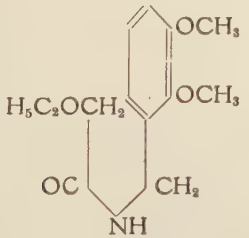
Die Versuche, die in dieser Richtung in Nitrobenzol als Lösungsmittel in Gegenwart von kondensationsfreudigem Aluminium-

[31]) Kostanecki u. Tambor: B. 39, 4022 (1906).

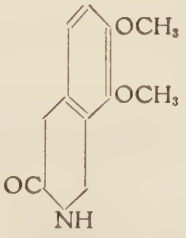
chlorid sowohl in der Kälte wie in der Wärme durchgeführt wurden, lieferten einerseits das Ausgangsmaterial andererseits meist dunkel gefärbte Produkte, die sich weder kristallisieren noch destillieren ließen.

Ein ebenso unerfreuliches Ergebnis zeitigte eine Versuchsanordnung durch Zusammenschmelzen des Amids mit Aluminiumchlorid wie sie in Anlehnung an die von Mayer, van Zütphen [32]) und Philipps veröffentlichten Arbeiten durchgeführt wurde. Das hierbei nach dem Zerstören der Schmelze mit Eiswasser erhaltene zähe, visköse Produkt war in Äther vollkommen unlöslich. Die Destillation im Vakuum lieferte nur sehr wenig unverändertes Amid zurück, der größte Teil verblieb im Destillationskölbchen als zäher Rückstand. Der Versuch, das in geringen Anteilen erhaltene ölige Destillat durch eine Verbrennung zu charakterisieren, lieferte für das erwartete Produkt vollkommen unzutreffende Werte.

Ein aus dem 2,3 Dimethoxybenzylamin und der Äthoxyessigsäure durch Kochen in Tetralin erhaltenes 2,3 Dimethoxybenzyläthoxyacetamid (XXXIII), das wie das Homoveratroylhomoveratrylamin [33]) dargestellt war, wurde zur Abspaltung von Äthylalkohol zum beabsichtigten Ringschluß (XXXIV) mit Phosphoroxychlorid einige Zeit im Ölbad auf 140° erhitzt. Der Versuch brachte ebenfalls nicht das gewünschte Isochinolin (XXXIV), sondern das Ausgangsmaterial zurück.



XXXIII



XXXIV

Ein in ähnlicher Weise ausgeführter Versuch mit Zinntetrachlorid zur Alkoholabspaltung war im Endresultat ebenfalls ohne Einwirkung geblieben.

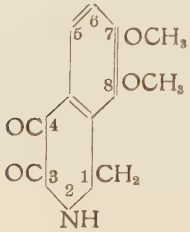
Da der geplante Ringschluß aus 2 ähnlichen Abkömmlingen des 2,3 Dimethoxybenzylamins, wie ihn die vorstehenden Ausführungen erläutern, nicht geglückt war, wurde der Versuch gemacht, zuerst zum 3,4 Diketo- 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolin (XXXV) zu gelangen. Dieses Isochinolinprodukt sollte partiell am C_4 hydriert und dadurch in das gewünschte 3 Keto- 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolin übergeführt werden. Nach allgemein gemachten Erfahrungen dürfte nämlich nur die wirkliche Keton-

[32]) Mayer, van Zütphen u. Philipps: B 60, 858 (1927).
[33]) Kindler u. Peschke: Arch. d. Pharm. 272, 239 (1934).

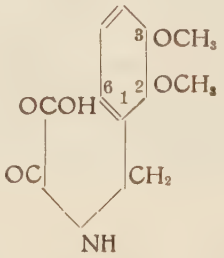
gruppe in Nachbarschaft zum Benzolring, aber nicht die amidische CO-Gruppe, der katalytischen Reduktion zugänglich sein. Der Gedanke schien nämlich aus dem Grunde erfolgreicher, weil bei Säurechloriden die Beweglichkeit des Halogenatoms sehr groß ist und nach Friedel Crafts sich unter Salzsäureabspaltung der Ringschluß wesentlich leichter ermöglichen lassen sollte als es bei dem vorher beschriebenen negativen Versuch mit Halogen am Alkyl der Fall war. Der Ringschluß schien etwa in der Art durchführbar, wie man aus Aryloxaminsäurechloriden mittels Aluminiumchlorid Isatine [34]) darstellen kann.

Oxalesterchlorid reagiert mit dem 2,3 Dimethoxybenzylamin je nach den Bedingungen, unter denen die beiden Verbindungen zusammengebracht werden, in verschiedener Weise.

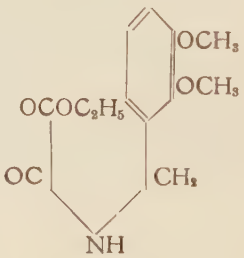
Nach Schotten-Baumann resultiert 2,3 Dimethoxybenzyloxamid (XXXVI), durch Behandeln der freien Base mit Oxalesterchlorid in Benzol zu 50%, auf das Amin berechnet, der Äthylester des vorgenannten Produktes (XXXVII).



XXXV



XXXVI



XXXVII

Die freie Säure glaubte ich durch Behandeln mit dem reaktionsfreudigen Bortrifluorid, das von Meerwein [35]) zu den verschiedensten Umsetzungen herangezogen wurde, unter Ringschluß durch Wasserentzug in das Diketoisochinolin vom Typus Formel XXXV verwandeln zu können. Bortrifluorid gestattet nämlich mit freien Säuren in ähnlicher Weise wie Aluminiumchlorid mit Säurechloriden eine der Friedel Craftschen Reaktion analoge Umsetzung. Leider macht Meerwein in seiner Veröffentlichung in den Berichten keine Angaben über die praktischen Ausführungen seiner Versuche, sodaß aus ihr eben nicht ersichtlich ist, in welchen Lösungsmitteln und bei welcher Temperatur die Reaktionen mit Erfolg durchgeführt wurden.

Die Säure, die in Chloroform gelöst war, wurde weder in der Kälte noch bei gewöhnlicher Temperatur durch das eingeleitete Gas im geringsten angegriffen.

Der Wasserentzug mittels Phosphorpentoxyd in Benzol wurde ebenfalls ohne Erfolg versucht, die Säure blieb in voller Ausbeute erhalten.

---

[34]) I. G. Farbenind. AG. D.R.P. 448946, Frdl. 15, 615.
[35]) Meerwein: B 66, 411 (1933).

Negativ waren auch die Proben, das Chlorid der vorgenannten Säure — aus der Säure mittels Thionylchlorid dargestellt — durch Erhitzen mit $AlCl_3$ oder $ZnCl_2$ in das gewünschte Isochinolingebilde der Formel XXXV überzuführen. Behandlung der freien Säure mit Phosphorpentachlorid in indifferenten Lösungsmitteln führte gleichfalls nicht zum Erfolg. Bei diesen Versuchen traten jeweils durch zersetzende Veränderungen Verharzungen ein.

Durch Alkoholabspaltung aus dem Ester (XXXVII) den Weg zum Ringschluß zu finden, unter ähnlichen Versuchsbedingungen wie beim 2,3 Dimethoxybenzylaethoxyacetamid (XXXIII), war ebenfalls nicht möglich.

Um über die Beweglichkeit des Wasserstoffatoms am C_6, Formel XXXVI, eine Vorstellung zu bekommen, weil ja die angestellten Versuche, zu dem für das Chelidonin charakteristischen Isochinolintypus zu gelangen, ungeahnten Schwierigkeiten gegenüberstanden, wurde das N-carbobenzyl 2,3 dimethoxybenzylamin (XXXVIII) — nach Schotten-Baumann aus 2,3 Dimethoxybenzylamin und Benzylchlorkohlensäureester [36]) dargestellt — mit Oxalylchlorid behandelt, in der Hoffnung, daß es in erster Phase unter Salzsäureabspaltung nach Friedel Craftscher Reaktion möglich sein würde, am C_6, Formel XXXVIII, den Oxalylrest einzuführen unter Erhalt einer Verbindung der Formel XXXVIII a. Bekannt ist ja, daß eine Methylgruppe im Kern in ähnlichen Körpern, z. B. im Kreosol [37]) vom Typus XXXVII a, den Eintritt der Seitenkette in o-Stellung dirigiert. Die gleiche Reaktionsbeeinflussung war bei vorgenanntem Produkt XXXVIII durch die längere Seitenkette zu erwarten.

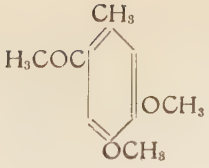
Voraussichtlich hätte sich dann direkt zum Stickstoff, ohne weiteres aber nach Abspaltung des Carbobenzoxyrestes mittels Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren [38]), unter Regeneration der freien Aminogruppe, Ringschluß zum Isochinolin vom Typus XXXV durchführen lassen.

Veranlaßt wurde ich vor allem zu dieser Überlegung durch eine von Stollé und Luther [39]) in den Berichten 53, 314 veröffentlichte Arbeit, die aus Acetanilid durch Erhitzen mit Oxalylchlorid Acetyloxanilsäurechlorid (XXXIX) als Ausgangsprodukt für die Gewinnung des Acetylisatins (XL) erhalten wollten.

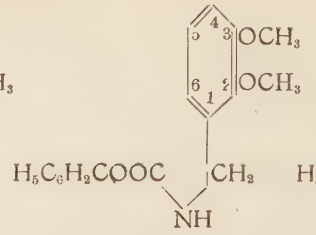
Beim Erwärmen des in Schwefelkohlenstoff gelösten Amids mit Oxalylchlorid war nicht die geringste Einwirkung zu bemerken. Wurden der Lösung aber Spuren frisch geschmolzenen, fein gepulverten Zinkchlorids zugefügt, so fand augenblickliche Reaktion unter starker Salzsäureentwicklung statt, und innerhalb einer Minute war die Lösung zu einer mit Kristallblättchen durchsetzten Masse erstarrt. Die durch Absaugen von Schwefelkohlenstoff

---

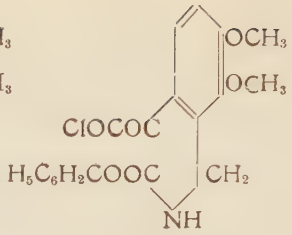
[36]) Bergmann u. Zervas: B. 65, 1194 (1932).
[37]) Oberembt: Diss. Würzburg 1933.
[38]) R. Sifferd u. V. Vigneaud: C 1935, II 1173 u. J. biol. Chem. 108, 753—61 (1935).
[39]) Stollé u. Luther: B. 53, 314 (1920).



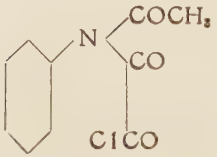
XXXVII a



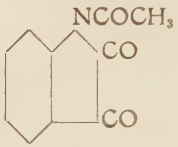
XXXVIII



XXXVIII a



XXXIX

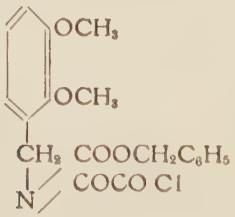


XXXX = XL

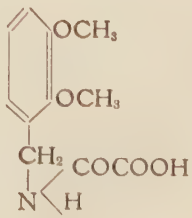
vollkommen befreiten Kristalle zeigten beim Behandeln mit Wasser eine allmähliche Zersetzung unter Aufblähen. Es resultierte eine in Wasser verhältnismäßig leicht lösliche Säure, die nach der Verbrennung, dem Schmelzpunkt und dem Mischschmelzpunkt mit dem Produkt übereinstimmte, das nach Schotten-Baumann aus 2,3 Dimethoxybenzylamin und Oxalesterchlorid erhalten worden war. (XXXVI).

Der Vorgang der Entstehung der Säure läßt sich nach zwei Gesichtspunkten erklären.

1.) Oxalylchlorid lagert sich unter der katalytischen Wirkung des Zinkchlorids als zweiter negativer Rest an den Stickstoff unter Salzsäureabspaltung an (XLI). In der zweiten Phase wird durch die zersetzende Wirkung des Wassers — 2 negative Reste an einem Stickstoffatom dürften keine allzugroße Beständigkeit haben — der Carbobenzylrest so abgesprengt, daß sich CO_2 und Benzylalkohol bilden unter gleichzeitiger Zersetzung des Säurechlorids zur Säure. (XLII).



XLI

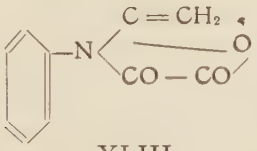


XLII

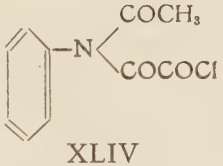
2.) Bei der Einwirkung von Oxalylchlorid auf das Amid unter den geschilderten Bedingungen könnte man sich den Reaktionsmechanismus auch noch so vorstellen, daß Oxalylchlorid den leicht

abspaltbaren Rest am Stickstoff — er springt leicht bei katalytischen Reduktionen und bei der Einwirkung von Natrium in flüssigem Ammoniak unter Rückbildung des freien Amins ab — einfach unter Regeneration von Benzylchlorkohlensäureester verdrängt. Einer Erklärung der Reaktion durch einfache Verdrängung widerspricht die Tatsache, daß bei der Reaktion energische Salzsäureentwicklung eintrat.

Die erstere Erklärung für die bei der Reaktion erhaltenen Endprodukte möchte ich als die wahrscheinliche annehmen. Beim Zersetzen der nach dem Entfernen des Schwefelkohlenstoffs erhaltenen Kristallmasse mit Wasser trat nämlich nur langsame Zersetzung ein unter starkem Aufblähen, wobei CO_2 nachgewiesen werden konnte. Als besonderen Hinweis für die erstere Deutung der Entstehung der Säure möchte ich dazu in erster Linie die von Stollé und Luther durchgeführten Versuche anführen. Stollé erhielt als Reaktionsprodukt aus dem Acetanilid und dem Oxalylchlorid ein 2 Methylen 3 phenyl 4,5 dioxotetrahydrooxazol vom Typus XLIII, das man sich wohl aus dem Acetyloxanilsäurechlorid (XLIV) entstanden denken kann durch Salzsäureabspaltung nach Enolisation zwischen der Carbonyl- und der Methylgruppe der Seitenkette.



XLIII

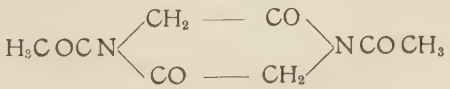


XLIV

Auf das Reaktionsprodukt des N-carbobenzyl- 2,3 dimethoxybenzylamins übertragen entspräche das dem in Formel XLI aufgezeichneten Bild.

Nach dem Behandeln des Ringproduktes XLIII mit Wasser erhielten Stollé und Luther Oxanilsäure und Essigsäure, das wäre im angeführten Versuch analog dem 2,3 Dimethoxybenzyloxamid und der nicht beständigen Benzylchlorkohlensäure. Die Stollésche Arbeit erklärt ferner die mögliche Bildung bzw. Beständigkeit zweier negativer Reste an einem Stickstoff.

Als weiteren Beweis, daß zwei negative Gruppen am Stickstoff einen beständigen Körper darstellen können, möchte ich das von Abderhalden und Komm [40]) aus Proteinen aufgebaute N,N-Dia-



XLV

[40]) Abderhalden u. Komm.: Zeitschr. f. physiol. Chem. 139, 181 (1924).

zetyldiketopiperazin (XLV) anführen. Es ist zwar ein Gebilde zyklischer Natur, warum sollte aber die Haftfestigkeit von zwei offenen negativen Ketten am Stickstoff nicht möglich sein!

Werden an Stelle von Spuren Zinkchlorid dem Amid äquivalente Mengen Zinksalz zugesetzt, so wird eine ölige undefinierbare Substanz erhalten, wie sie bei der Verwendung von Aluminiumchlorid auf die gleichen Produkte beobachtet werden konnte.

Die Erscheinung, daß bei Verwendung von größeren Mengen Zinksalz ein öliges Produkt von unbekannter Zusammensetzung erhalten wurde, möchte ich damit erklären, daß das Oxalylchlorid sehr wahrscheinlich in Schwefelkohlenstoff die gleichen Zersetzungen durch Zinkchlorid erfährt wie durch Aluminiumchlorid. Nach den Untersuchungen von Staudinger [41]) wird Oxalylchlorid sowohl in der Kälte wie in der Wärme in Schwefelkohlenstoff durch $AlCl_3$ in Kohlenoxyd und Phosgen zerlegt. Das bei dieser Reaktion entstehende Phosgen kann in Gegenwart von Aluminiumchlorid weitgehende, unerwünschte Veränderungen am Ringprodukt verursachen.

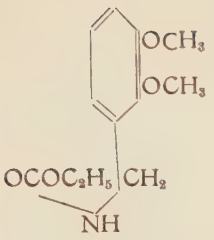
Das Wasserstoffatom im Kern in o-Stellung zur amidischen Seitenkette ist, wie es ja anzunehmen war, nicht genügend beweglich, um unter Salzsäureabspaltung o h n e Kondensationsmittel einen Ringschluß zum Isochinolin zu ermöglichen.

Die sehr unerfreulichen Erscheinungen, daß bei den Versuchen, aus Benzolderivaten mit genügend langer Seitenkette durch Abspaltung von Halogenwasserstoff, Wasser oder Alkohol den gewünschten Ringschluß zum substituierten Isochinolinring zu erzwingen, einerseits die Ausgangsstoffe andererseits undefinierbare, verharzte Produkte erhalten wurden, veranlaßten mich, auf einem Umweg über ein Fünferringgebilde und zwar über das Hemipinimidin zum 3 Keto 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolin zu gelangen. (XXXIV).

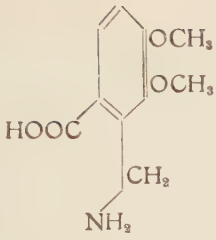
Hemipinimidin, das bisher nur aus dem Naturstoff Opiansäure über das Hemipinimid zugänglich ist, sollte durch Alkoholabspaltung mittels Phosphoroxychlorid aus dem Urethan (XLVI) — aus 2,3 Dimethoxybenzylamin und Chlorkohlensäureester leicht darstellbar — gewonnen werden (siehe vorher). Der heterozyklische Fünferring läßt sich durch Erhitzen mit Alkali zwischen der Carbonylgruppe und der Imidogruppe wohl in ähnlicher Weise aufsprengen wie das Hemipinimid (Hoogewerff, van Dorp) [42]) zu einer Verbindung der Struktur XLVII. Durch Absättigung der freien Aminogruppe mittels Benzylchlorkohlensäureester sollten der Darstellung des Säurechlorides der Formel XLVIII keine großen Schwierigkeiten im Wege stehen. Behandlung des Säurechlorids mit Diazomethan hätte nach Eistert und Krzikalla [43]) die entsprechende Phenylessigsäure ergeben. (IXL).

---

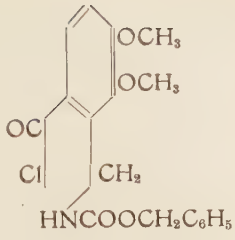
[41]) Staudinger: B. 41, 3563 (1908).
[42]) Hoogewerff, van Dorp: R. 14, 273.
[43]) Eistert u. Krzikalla: J. pr. 143, 51 (1935).



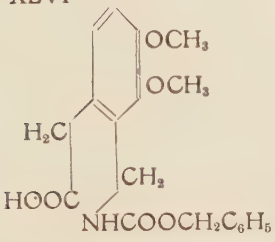
XLVI



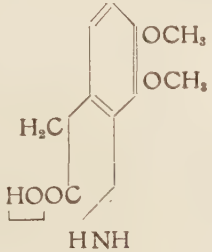
XLVII



XLVIII



IXL

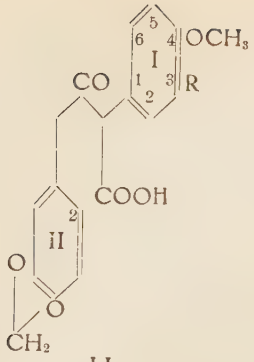


L

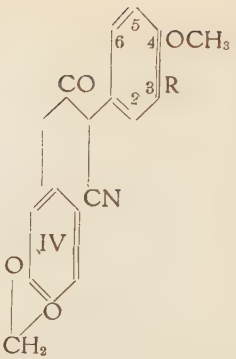
Regeneration der freien Aminogruppe durch katalytische Reduktion (siehe vorher) und folgende Wasserabspaltung zwischen Carboxyl- und Aminogruppe (L) durch Kochen in Tetralin sollte zum 3 Keto 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolin führen. Die Idee ließ sich jedoch nicht verwirklichen, da aus dem Urethan (XLVI) durch Kochen mit Phosphoroxychlorid in indifferenten Lösungsmitteln das Hemipinimidin nicht zu erhalten war. Die Reaktion lieferte teilweise das Ausgangsmaterial zurück, teilweise resultierten aber auch zähe, ölige, visköse Produkte, die sich weder destillieren noch kristallisieren ließen und aus diesem Grunde nicht charakterisiert werden konnten.

Nach dem Versagen der angewandten Methoden für die Darstellung des Isochinolinspaltstückes wurde der Gedanke verfolgt, entweder Homoisovanillinsäure oder aber eine Phenylessigsäure oder ein Benzylcyanid mit ähnlichen Substituenten mit Homopiperonylsäureester zu Ringsystemen zu kondensieren, wie sie die Formeln LI und LII zeigen. R im Kern der Produkte soll einerseits OH und NH_2 andererseits NO_2 bedeuten.

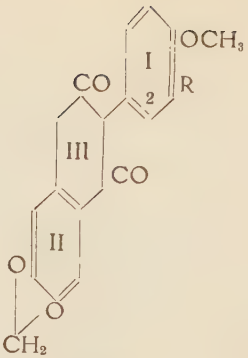
Nach Verwandlung der Säure LI in das Säurechlorid sollte durch Salzsäureabspaltung zwischen dem Halogen der Carbonylgruppe und dem Wasserstoffatom am C_2 Ring II Ringschluß zu einem Tetralinsystem Formel LIII herbeigeführt werden. Vom Kern I aus hätte sich dann nach Einführung einer Seitenkette mittels Formaldehyd und Methylamin (oder Ammoniak) bei vorhandener o-ständiger Hydroxylgruppe (C_3 Kern I) eine Brücke von C_2 zum Kern III herüberschlagen lassen, wie sie die gestrichelte Linie der Fig. LV zeigt.



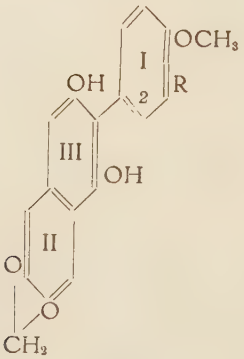
LI



LII

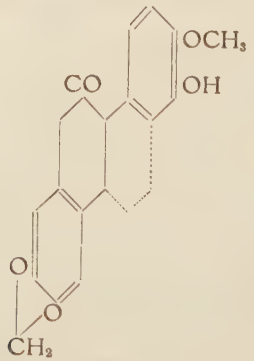


LIII



LIV

Allerdings ist zu berücksichtigen, daß der Körper LIII enolisieren kann unter Bildung eines Körpers LIV, der vermutlich nicht mehr geeignet wäre, einen Ringschluß im Sinne der Formel LV einzu-



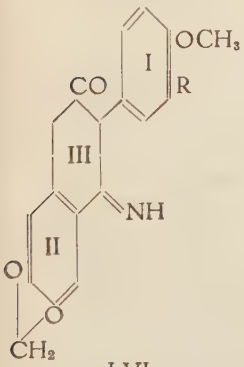
LV

gehen. Diese Schwierigkeit kann eventuell dadurch umgangen werden, daß man im Körper LI zunächst die Carbonylgruppe zur sekundären Alkoholgruppe reduziert und dann erst den Ringschluß durchführt, sodaß ein Gebilde Formel LIII entsteht, in dem eine Ketogruppe als Alkoholgruppe enthalten ist.

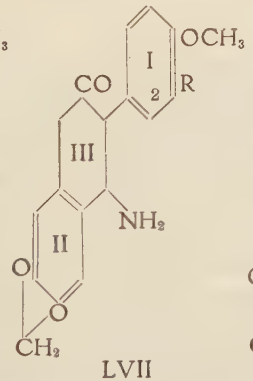
Vom Benzylcyanid aus schien der Weg noch erfolgreicher. Durch Kondensation mit Homopiperonylsäureester, unter Berücksichtigung der von Schickler (l. c.) durchgeführten Kondensationen, sollte die Verbindung LII entstehen, die als Nitril einer intramolekularen Hoesch'schen Ketonsynthese zugänglich ist (Formel LVI). Unter vollständigem Wasserausschluß hätte sich das labile Ketimid durch katalytisch angeregten Wasserstoff zum Aminoprodukt LVII reduzieren lassen. — Wasser hätte möglicherweise das Ketimid zersetzt und nach Enolisation im Ring III Formel LVII einen resorcinartigen Körper (LIV) gebildet.

Nach bekannten Reaktionen von Piktet und Gams [44]), die bei der Synthese von Diisochinolinen angewandt wurden, läßt sich das so gewonnene Amin LVII leicht mit Formaldehyd zu einer Verbindung vom Typus LVII a kuppeln. Es ist anzunehmen, daß die im Ring I (LVII a) vorhandene oder noch vorher zu schaffende Hydroxylgruppe unter den gegebenen Bedingungen die notwendige Kondensation zwischen der neugebildeten Seitenkette und dem Kern I (LVII a) etwa in 50%iger Ausbeute eingeleitet hätte. Nach den Angaben von Spaeth [45]) beeinflussen Methoxylgruppen z. B. die Kondensation in 6 Stellung derartig weitgehend, daß in 2 Stellung überhaupt keine Kondensation zu erwarten ist. Um die Synthese des Homochelidonins aber erfolgreich durchführen zu können war am C_3 im Kern I (LVII a) unbedingt eine Hydroxylgruppe erforderlich, die wenigstens zum Teil eine Kondensation in 2 Stellung möglich erscheinen läßt.

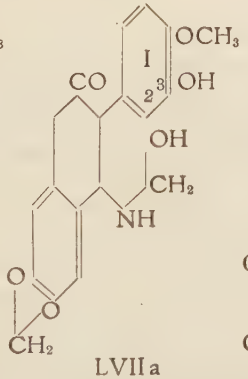
Aus dem so gebildeten Ringsystem hätte sich durch geeignete kleinere chemische Umsetzungen, Reduktion der Ketongruppe zur sekundären Alkoholgruppe, Methylierung des phenolischen Hydroxyls und Methylierung am Stickstoff das Homochelidonin (IX) erhalten lassen.



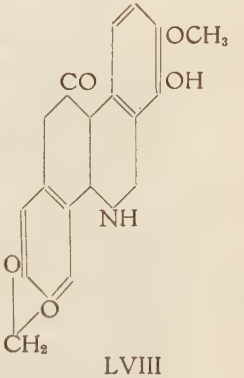
LVI



LVII



LVII a



LVIII

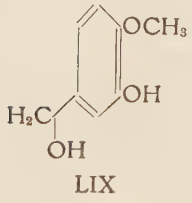
Homoisovanillinsäure wurde für den zu beschreitenden Weg aus der Überlegung in erster Linie in Aussicht genommen, um für die Einführung der amidischen Seitenkette im Kern I (LI) nach Er-

[44]) Piktet u. Gams: B. 44, 2480 (1911).
[45]) Spaeth: Monatshefte f. Ch. 50, 342 (1928).

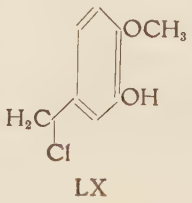
halt des Tetralinskeletts LIII in o-Stellung zur OH-Gruppe, also am C_2, Formel LIII, ein möglichst aufgelockertes Wasserstoffatom vorzufinden.

Zum ersten mußte Sorge dafür getragen werden, für die Darstellung der Homoisovanillinsäure (LXII) einen Weg zu finden, der bessere Ausbeuten versprach als die einerseits von Schoepf [46]) andererseits von Spaeth [47]) angewandte Methode der Darstellung aus OH-substituiertem Isovanillin über das Azlakton, denn nach Erfahrungen, die im hiesigen Institut gemacht wurden, war die Ausbeute meist sehr mäßig.

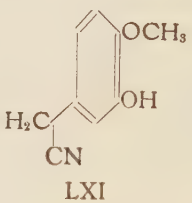
Da es gelang, mit großer Leichtigkeit Isovanillin in methylalkoholischer Lösung mittels Pd-Tierkohle als Katalysator in Wasserstoffatmosphäre in fast quantitativer Ausbeute zum 4 Methoxy- 3 oxybenzylalkohol (LIX) zu reduzieren, — der Isovanillinalkohol war bisher nur durch Disproportionierung von Isovanillin nach Gunther Lock [48]) dargestellt worden — schien sich ein sehr verheißungsvoller Weg zu eröffnen, vom Alkohol ausgehend über das 3 Oxy- 4 methoxybenzylchlorid (LX), unter Berücksichtigung der von A. Kaufmann und H. Müller [49]) beim 2,3 Dimethoxybenzylchlorid gemachten Angaben, und das daraus herzustellende 3 Oxy- 4 methoxybenzylcyanid (LXI) Homoisovanillinsäure zu gewinnen. (LXII).



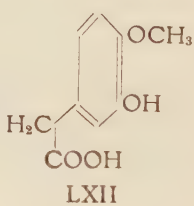
LIX



LX



LXI



LXII

Der Isovanillinalkohol wurde in Substanz in fein gepulvertem Zustand mit berechnetem Thionylchlorid in Reaktion gebracht. Unter energischer Salzsäureabspaltung blieb ein dunkel gefärbtes öliges Produkt zurück, das sich bei der Destillation im Vakuum unter starkem Aufblähen vollkommen zersetzte.

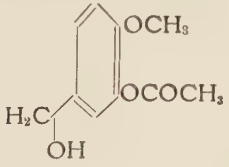
Um einer schädigenden Einwirkung des Thionylchlorids auf die phenolische Hydroxylgruppe, die wohl die Verharzung bedingen dürfte — beim 2,3 Dimethoxybenzylchlorid ist das ja nicht der Fall — möglichst vorzubeugen, wurde der Alkohol in Äther gelöst und unter starker Außenkühlung die Ätherlösung allmählich mit der berechneten Menge Thionylchlorid versetzt und 24 Stunden bei tiefer Temperatur stehen gelassen. Nach dem Entfernen des Äthers, ohne Erwärmung, verblieb ein Öl, das ebenfalls bei der versuchten Destillation vollkommen verharzte.

---

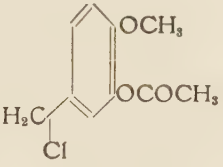
[46]) Schöpf: A. 497, 54 (1932).
[47]) Spaeth: Monatsh. f. Chem. 42, 273—85 (1921) u. C. 1922, I. 502.

Eine Reindarstellung des 3 Oxy- 4 methoxybenzylchlorids (LX) wurde aus diesen Gründen vermieden und das Rohprodukt durch Behandeln mit Kaliumcyanid in das 3 Oxy- 4 methoxybenzylcyanid zu überführen versucht. Das dabei erhaltene ölige Produkt wurde bei vermindertem Druck destilliert. Die Substanz zersetzte sich vollkommen unter Aufblähen und starker Verfärbung. Der Versuch, das nach der Umsetzung zu erwartende Cyanid in alkalischem oder saurem Medium zu verseifen, war erfolglos.

Die Polymerisationserscheinungen, auf denen wohl die Verharzung der Produkte beruht, sind sehr wahrscheinlich durch das freie phenolische Hydroxyl in m- Stellung zur aliphatischen Kette bedingt. Versuche, die nämlich später mit Benzylisovanillinalkohol im hiesigen Pharmazeutischen Institut von Bersch und Eckerlin ausgeführt wurden, bestätigten die Annahme, denn der Benzylisovanillinalkohol ergab beim Behandeln mit Thionylchlorid das gewünschte Benzylchlorid. Versuche meinerseits, den Acetylisovanillinalkohol (LXIII) in das 3 Acetyl- 4 methoxybenzylchlorid (LXIV) überzuführen, blieben ebenfalls erfolglos. Thionylchlorid scheint sehr leicht den Acetylrest abzusprengen und dann zu den gleichen Verharzungen zu führen, wie sie beim Isovanillinalkohol beobachtet wurden.



LXIII



LXIV

Die Versuche zeigten leider, daß die erwünschten Zwischenprodukte sehr empfindliche Körper sind, die auf diese Weise auch bei der mildesten Behandlung nicht zu gewinnen waren. Es blieb daraufhin noch die Möglichkeit offen, von dem 4 Methoxy- 3 nitrobenzylchlorid (LXV) aus zur substituierten Phenylessigsäure zu gelangen.

4 Methoxy- 3 nitrobenzylchlorid, das nach Arbeiten von Behagel und Freienschner [48]) sehr leicht durch Kondensation in stark salzsaurer Lösung aus o-Nitroanisol und Formaldehyd zu erhalten ist, wurde durch Kochen mit Natriumcyanid in äthylalkoholischer Lösung in das 3 Nitro- 4 methoxybenzylcyanid (LXVI) übergeführt. Durch Behandlung des Cyanids mit siedender Salzsäure läßt sich die Cyangruppe sehr leicht und in quantitativer Ausbeute zur Carboxylgruppe verseifen (LVII). Der Weg zur Homoisovanillinsäure (LXII) konnte also nicht mehr weit sein.

---

[48]) Behagel und Freienschner: B. 67, 1377 (1934).

In der Kälte reagierte Natriumstaub aber gar nicht mit dem in wasserfreiem Xylol gelösten Cyanid, beim Erwärmen wurden stark violett gefärbte Produkte erhalten, die mit Homopiperonylsäurechlorid nicht reagierten. Die geringe Reaktionsfähigkeit der Methylenwasserstoffe zwischen der Cyangruppe und dem Benzolkern ist wohl durch die in m-Stellung zur Seitenkette befindliche Nitrogruppe bedingt, wenn man den Begriff der alternierenden Polarität im Benzolkern in Betracht zieht. Nach dieser Theorie wird durch den Eintritt eines negativen bzw. positiven Substituenten den folgenden Kohlenstoffatomen alternierende Polarität verliehen. Auf das nebenstehende Formelbild LXXII angewandt würde das bedeuten, daß die Methylengruppe nicht zwischen zwei negativen Resten, sondern zwischen dem positiven Benzolkern und der negativen Cyangruppe steht und daher die Wasserstoffatome wenig reaktionsfähig sind.

Die Kondensationsversuche wurden in gleicher Weise mit dem 3 Amino- 4 methoxybenzylcyanid (LXIX) durchgeführt, nachdem die Aminogruppe durch Behandeln mit Chlorkohlensäurebenzylester abgesättigt war. Doch auch diese Versuche lieferten die Ausgangsprodukte zurück.

Zusammenfassend kann folgendes ausgesagt werden:
Schon die Vorstufen für die Totalsynthese des Chelidonins bzw. Homochelidonins, wie sie in der großen Formelreihe von XIII a bis XXIV aufgezeichnet ist, bereiten so große Schwierigkeiten, daß eine Synthese der genannten Chelidoniumalkaloide aus einfachen Bausteinen außerordentlich mühevoll erscheint. Voraussichtlich ist es eher möglich, das Chelidonin aus ihm nahe verwandten, leichter zugänglichen Alkaloiden, z. B. Protopin, aufzubauen.

Praktischer Teil,

Darstellung der 3,4 Dioxymethylenzimtsäure.

Nach Haworth, Perkin und Rankin [51]) werden 150 g Malonsäure und 100 g Piperonal in 300 ccm Pyridin und 5 ccm Piperidin gelöst und während 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Die hierbei eintretende CO_2-Abspaltung wird durch 5 Minuten langes Kochen beendet. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert der größte Teil der gebildeten 3,4 Dioxymethylenzimtsäure aus. Die von den Kristallen befreite Pyridinlösung wird zwecks Abscheidung der restlichen Säure mit Wasser und Salzsäure verdünnt. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Der Schmelzpunkt der Dioxymethylenzimtsäure beträgt nach dem Umkristallisieren aus Eis-

essig 237°, wie er auch sonst in der Literatur angegeben wird. Haworth, Perkin und Rankin geben den Schmelzpunkt mit 235° an.

Hydrierung der 3,4 Dioxymethylenzimtsäure zur 3,4 Dioxymethylenphenylpropionsäure.

Die Hydrierung der genannten ungesättigten Säure, die von Haworth und Perkin mittels Natriumamalgam in verdünntem Alkali durchgeführt wurde, geschah in Anlehnung an Arbeiten von Kindler und Peschke [52]) durch Erhitzen in Tetralin mittels fein gepulvertem Pd-mohr als Wasserstoffüberträger.

50 g reinster 3,4 Dioxymethylenzimtsäure werden in 400 ccm frisch destilliertem, wasserfreiem Tetralin gelöst und diese Lösung wird nach Zusatz von 1 gr feingepulvertem Pd-mohr 3 Stunden in lebhaftem Sieden erhalten. Die Hydrierung ist dann vollständig. Die Säure wird mittels Sodalösung dem Tetralin entzogen. Die Sodalösung wird darauf ihrerseits wieder 2—3 mal mit Äther zur Entfernung von anhaftendem Tetralin geschüttelt. Durch Erwärmen auf dem Wasserbade befreit man die alkalische Lösung vom Äther und erhält dann beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure die 3,4 Dioxymethylenphenylpropionsäure als feines Kristallmehl.

Durch Umkristallisieren aus viel heißem Wasser läßt sich die hydrierte Säure leicht in reinem Zustand erhalten. Sie stellt gut ausgebildete lange, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 87—89° dar.

Bromierung der 3,4 Dioxymethylenphenylpropionsäure zur β--6-Brompiperonylpropionsäure

Die Einführung des Broms am C_6 des Kerns geschah nach den Angaben von Haworth, Perkin und Stevens [53]).

1 Teil reine β-Piperonylpropionsäure (FP 87—89°) wird in 2 Teilen Eisessig gelöst und mit 2 Teilen Brom versetzt, das ebenfalls in Eisessig gelöst ist. Die bromierte Säure scheidet sich schnell aus. Nach 3stündigem Stehen wird die Mischung in Wasser gegossen und die vollständig abgeschiedene Säure wird durch Absaugen gesammelt. Aus Benzol und verdünntem Alkohol läßt sich die Säure gut umkristallisieren. Sie stellt dann wohl definierte Prismen dar, die bei 130° erweichen und zwischen 138—140° schmelzen.

Eine Brombestimmung dieser Säure nach Dennstedt ergab folgende Werte:

---

[51]) Haworth, Perkin u. Rankin: Chem. Soc. 125, 1692 (1924).
[52]) Kindler u. Peschke: A. 497, 193—200 (1932).
[53]) Haworth, Perkin und Stevens: Chem. soc. Lond. 128, 1764—69 (1926).

27,8 mg Subst. 8,1 mg Br

$C_{10}H_9O_4Br$. (272,98)

Ber.Br = 29,1 %

Gef.Br. = 29,27%

Versuch der Darstellung des 4 Brom- 6,7 methylendioxyhydrindons.

Nach Haworth, Perkin und Stevens [53]) werden 40 g der β-6-Brompiperonylsäure in 300 ccm siedendem Benzol gelöst und allmählich 150 g Phosphorpentoxyd zugefügt. Nach 2—3stündigem Kochen unter zeitweiligem Umschütteln wird das Gemisch nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Das Gemisch wird dann dreimal mit Benzol extrahiert, wozu 800 ccm Benzol verwendet werden. Beim Schütteln im Scheidetrichter bildet sich eine ziemlich starke Emulsion. Den benzolischen Auszug wäscht man mit wässeriger 5%iger Natronlauge, dabei nimmt die alkalisch-wässrige Lösung dunkelbraune Färbung an. Die Benzollösung wird über Natriumsulfat getrocknet und dann eingeengt und zur Kristallisation abgekühlt.

Trotz mehrfacher Wiederholung der Versuche und Beachtung aller Vorsichtsmaßregeln konnten keine Ausbeuten erzielt werden.

Methylierung des 2 Oxy- 3 methoxybenzaldehyds.

Die Methylierung des o-Vanillins erfolgt in ähnlicher Weise wie die des Vanillins nach St. v. Kostanecki und J. Tambor [54]). Die Darstellung des o-Veratrumaldehyds auf diesem Wege liefert bessere Ausbeuten als die von E. Rupp und K. Link [55]) angegebene Methode.

50 g 2 Oxy- 3 methoxybenzaldehyd werden auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme geschmolzen und mit 83 g frisch destilliertem Dimethylsulfat vermischt. Zu dieser Mischung läßt man langsam 75 g heiße 50%ige Kalilauge fließen. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade tritt alsbald lebhafte Reaktion ein. Ist alle Lauge zugesetzt und die Reaktion beendet, gießt man die Mischung in Wasser und macht deutlich alkalisch. Den methylierten Aldehyd schüttelt man mit Äther aus. Durch Ansäuern der wässrigen Flüssigkeit und wiederholtes Ausschütteln mit Äther läßt sich der nicht umgesetzte Aldehyd quantitativ zurückgewinnen.

Durch Destillation mit Wasserdampf wird der 2,3 Dimethoxybenzaldehyd rein erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 54—55°.

---

[54]) Kostanecki u. Tambor: B. 39, 4022 (1906).

[55]) Rupp u. Link: Ar. 253, 35. (1915).

Darstellung des 2 Oxy- 3 methoxy- bzw. des 2,3 Dimethoxybenzaldoxims.

1 Mol 2 Oxy-, 3 methoxybenzaldehyd bzw. 2,3 Dimethoxybenzaldehyd löst man in wenig Äthylalkohol, setzt dazu eine Lösung von 1 Mol Hydroxylaminchlorhydrat in wenig Wasser und zum Schluß allmählich eine wässrige Lösung von $1^1/_2$ Mol Natriumcarbonat. Das Oxim scheidet sich alsbald in Form dünner Kristallnadeln ab. Zur vollständigen Umsetzung läßt man 24 Stunden stehen und saugt dann die Kristalle ab. Um die Oxime zu reinigen, kristallisiert man sie aus siedendem Wasser um.

Das auf diese Weise dargestellte 2 Oxy- 3 methoxybenzaldoxim zeigt den gleichen Fp wie das von Rupp und Link [56]) angegebene Produkt. Fp. 121°.

Der Schmelzpunkt des 2,3 Dimethoxybenzaldoxims beträgt 98—99° (Noelting) [57]).

Reduktion des 2 Oxy- 3 methoxybenzaldoxims bzw. des 2,3 Dimethoxybenzaldoxims zu den entsprechenden Benzylaminen.

20 g 2 Oxy- 3 methoxybenzaldoxim bzw. 2,3 Dimethoxybenzaldoxim werden in 100 ccm Methylalkohol gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge konzentrierter Salzsäure versetzt und mit Pd-mohr bzw. Pd-tierkohle in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt sehr rasch, und in kurzer Zeit ist die berechnete Menge Wasserstoff gebunden. Die Beendigung der Reaktion läßt sich sehr leicht erkennen. Die salzsaure Lösung der Oxime, die gelbgrün gefärbt ist, geht in die farblose Lösung der Aminchlorhydrate über. Den Katalysator entfernt man durch Absaugen, engt dann die Lösung des Aminchlorhydrates in Wasserstoffatmosphäre bei vermindertem Druck bis zur Trockne ein.

Das 2,3 Dimethoxybenzylaminchlorhydrat verbleibt als weiße Krusten und zeigt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den in der Literatur von Douetteau [58]) angegebenen Fp von 159°.

Das freie 2,3 Dimethoxybenzylamin siedet bei 11 mm bei 137°.

Das Chlorhydrat des 2 Oxy- 3 methoxybenzylamin färbt sich beim Einengen meist schwach rot, was wohl durch Oxydationsprozesse durch den Luftsauerstoff zu erklären ist. Die Verfärbung läßt sich aber sehr leicht durch Waschen der Kristalle mit Aceton entfernen. Das vollkommen weiße Chlorhydrat hat den Fp 213—214°.

Die Ausbeute ist bei den beiden Produkten fast quantitativ.

---

[56]) Rupp u. Link: Ar. 253, 34 (1915).
[57]) Noelting: A. Ch. (8) 19, 502.
[58]) Douetteau: Bl. (4) 9, 935 (1911).

27,8 mg Subst. 8,1 mg Br

$C_{10}H_9O_4Br$. (272,98)

Ber.Br = 29,1 %

Gef.Br. = 29,27%

Versuch der Darstellung des 4 Brom- 6,7 methylendioxyhydrindons.

Nach Haworth, Perkin und Stevens [53]) werden 40 g der β-6-Brompiperonylsäure in 300 ccm siedendem Benzol gelöst und allmählich 150 g Phosphorpentoxyd zugefügt. Nach 2—3stündigem Kochen unter zeitweiligem Umschütteln wird das Gemisch nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Das Gemisch wird dann dreimal mit Benzol extrahiert, wozu 800 ccm Benzol verwendet werden. Beim Schütteln im Scheidetrichter bildet sich eine ziemlich starke Emulsion. Den benzolischen Auszug wäscht man mit wässeriger 5%iger Natronlauge, dabei nimmt die alkalisch-wässrige Lösung dunkelbraune Färbung an. Die Benzollösung wird über Natriumsulfat getrocknet und dann eingeengt und zur Kristallisation abgekühlt.

Trotz mehrfacher Wiederholung der Versuche und Beachtung aller Vorsichtsmaßregeln konnten keine Ausbeuten erzielt werden.

Methylierung des 2 Oxy- 3 methoxybenzaldehyds.

Die Methylierung des o-Vanillins erfolgt in ähnlicher Weise wie die des Vanillins nach St. v. Kostanecki und J. Tambor [54]). Die Darstellung des o-Veratrumaldehyds auf diesem Wege liefert bessere Ausbeuten als die von E. Rupp und K. Link [55]) angegebene Methode.

50 g 2 Oxy- 3 methoxybenzaldehyd werden auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme geschmolzen und mit 83 g frisch destilliertem Dimethylsulfat vermischt. Zu dieser Mischung läßt man langsam 75 g heiße 50%ige Kalilauge fließen. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade tritt alsbald lebhafte Reaktion ein. Ist alle Lauge zugesetzt und die Reaktion beendet, gießt man die Mischung in Wasser und macht deutlich alkalisch. Den methylierten Aldehyd schüttelt man mit Äther aus. Durch Ansäuern der wässrigen Flüssigkeit und wiederholtes Ausschütteln mit Äther läßt sich der nicht umgesetzte Aldehyd quantitativ zurückgewinnen.

Durch Destillation mit Wasserdampf wird der 2,3 Dimethoxybenzaldehyd rein erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 54—55°.

---

[54]) Kostanecki u. Tambor: B. 39, 4022 (1906).

[55]) Rupp u. Link: Ar. 253, 35. (1915).

Darstellung des 2 Oxy- 3 methoxy- bzw. des 2,3 Dimethoxybenzaldoxims.

1 Mol 2 Oxy-, 3 methoxybenzaldehyd bzw. 2,3 Dimethoxybenzaldehyd löst man in wenig Äthylalkohol, setzt dazu eine Lösung von 1 Mol Hydroxylaminchlorhydrat in wenig Wasser und zum Schluß allmählich eine wässrige Lösung von $1^1/_2$ Mol Natriumcarbonat. Das Oxim scheidet sich alsbald in Form dünner Kristallnadeln ab. Zur vollständigen Umsetzung läßt man 24 Stunden stehen und saugt dann die Kristalle ab. Um die Oxime zu reinigen, kristallisiert man sie aus siedendem Wasser um.

Das auf diese Weise dargestellte 2 Oxy- 3 methoxybenzaldoxim zeigt den gleichen Fp wie das von Rupp und Link [56]) angegebene Produkt. Fp. 121°.

Der Schmelzpunkt des 2,3 Dimethoxybenzaldoxims beträgt 98—99° (Noelting) [57]).

Reduktion des 2 Oxy- 3 methoxybenzaldoxims bzw. des 2,3 Dimethoxybenzaldoxims zu den entsprechenden Benzylaminen.

20 g 2 Oxy- 3 methoxybenzaldoxim bzw. 2,3 Dimethoxybenzaldoxim werden in 100 ccm Methylalkohol gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge konzentrierter Salzsäure versetzt und mit Pd-mohr bzw. Pd-tierkohle in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt sehr rasch, und in kurzer Zeit ist die berechnete Menge Wasserstoff gebunden. Die Beendigung der Reaktion läßt sich sehr leicht erkennen. Die salzsaure Lösung der Oxime, die gelbgrün gefärbt ist, geht in die farblose Lösung der Aminchlorhydrate über. Den Katalysator entfernt man durch Absaugen, engt dann die Lösung des Aminchlorhydrates in Wasserstoffatmosphäre bei vermindertem Druck bis zur Trockne ein.

Das 2,3 Dimethoxybenzylaminchlorhydrat verbleibt als weiße Krusten und zeigt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den in der Literatur von Douetteau [58]) angegebenen Fp von 159°.

Das freie 2,3 Dimethoxybenzylamin siedet bei 11 mm bei 137°.

Das Chlorhydrat des 2 Oxy- 3 methoxybenzylamin färbt sich beim Einengen meist schwach rot, was wohl durch Oxydationsprozesse durch den Luftsauerstoff zu erklären ist. Die Verfärbung läßt sich aber sehr leicht durch Waschen der Kristalle mit Aceton entfernen. Das vollkommen weiße Chlorhydrat hat den Fp 213—214°.

Die Ausbeute ist bei den beiden Produkten fast quantitativ.

---

[56]) Rupp u. Link: Ar. 253, 34 (1915).
[57]) Noelting: A. Ch. (8) 19, 502.
[58]) Douetteau: Bl. (4) 9, 935 (1911).

Die Verwendung von Pd-tierkohle an Stelle von Pd-mohr ist ratsamer, weil die Reduktion wesentlich schneller erfolgt.

Die Elementaranalysen des 2 Oxy- 3 methoxybenzylaminchlorhydrats (I) und des 2,3 Dimethoxybenzylaminchlorhydrats (II) ergaben folgende Werte:

I. 27,8 mg Subst. 51,5 mg CO_2 15,6 mg H_2O
$C_8H_{12}O_2NCl$ (189,56)
Ber. C = 50,64% H = 6,38%
Gef. C = 50,52% H = 6,28%

II. 29,5 mg Subst. 57,3 mg CO_2 18,5 mg H_2O
$C_9H_{14}O_2NCl$ (203,6)
Ber. C = 53,05% H = 6,93%
Gef. C = 52,97% H = 7,01%

Darstellung des 2,3 Dimethoxybenzylacetamids.

Nach Douetteau [59]) werden 10 g 2,3 Dimethoxybenzylamin mit der berechneten Menge Acetanhydrid 4—5 Stunden lang im Ölbad erhitzt. Durch Abkühlen der Mischung wird der Inhalt im Kölbchen fest, das Amid erstarrt zu weißen Kristallen.

Das Acetamid läßt sich leicht aus Benzol umkristallisieren, es bildet dabei weiße, schuppenförmige Kristalle vom Fp 94°.

Die Darstellung nach Schotten-Baumann aus 2,3 Dimethoxybenzylamin und Acetylchlorid liefert das gleiche Produkt in kürzerer Zeit.

Die Elementaranalyse:

30,1 mg Subst. 69,6 mg CO_2 19,3 mg, H_2O
$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,13)
Ber. C = 63,13% H = 7,23%
Gef. C = 63,06% H = 7,17%

Darstellung des 2,3 Dimethoxybenzylchloracetamids.

6,68 g 2,3 Dimethoxybenzylamin werden in 40 ccm wasserfreiem Benzol gelöst und mit einer Lösung von 2,3 g Chloracetylchlorid in 10 ccm Benzol tropfenweise, unter stetem Umrühren, versetzt, wobei dafür Sorge getragen wird, daß die Temperatur der Lösung durch Außenkühlung möglichst tief gehalten wird. Das bei der Reaktion entstehende 2,3 Dimethoxybenzylaminchlorhydrat wird durch Absaugen entfernt und das Filtrat eingeengt. Nach Zusatz von Petroläther scheiden sich aus der Lösung feine Kristallschüppchen ab. Aus dem Aminchlorhydrat können nach dem Lösen in Wasser nur geringe Mengen des 2,3 Dimethoxybenzylchloracetamids gewonnen werden.

[59]) Douetteau: Bl. (4) 9, 935 (1911).

Es stellt weiße Schüppchen dar, die in Äther schwer, in Chloroform leichter löslich sind. Fp 97—98°.

Die Elementaranalyse zeigte folgende Ergebnisse:

34,6 mg Subst. 68,4 mg CO_2 17,9 mg H_2O

$C_{11}H_{14}O_3NCl$ (243,57)

Ber. C = 54,19% H = 5,8%

Gef. C = 53,92% H = 5,8%

Versuch des Ringschlusses zum 3 Keto 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolin aus 2,3 Dimethoxybenzylchloracetamid.

1.) 1 Mol 2,3 Dimethoxybenzylchloracetamid wurde in frisch destilliertem Nitrobenzol in der Kälte gelöst und allmählich mit 2 Mol Aluminiumchlorid versetzt. Das $AlCl_3$ verschwindet nach einiger Zeit bei öfterem Umschütteln. Die Lösung wurde 2 Tage lang bei tiefer Temperatur stehen gelassen und dann das überschüssige $AlCl_3$ durch Schütteln der Nitrobenzollösung mit Wasser zersetzt. Das Nitrobenzol wurde einmal durch Wasserdampf abgetrieben, in einem andern Versuch nach dem Trocknen der Nitrobenzollösung mit Glaubersalz im Vakuum abdestilliert. Beide Versuche lieferten das angewandte Amid in fast quantitativer Ausbeute zurück.

Der gleiche Versuch wurde auf dem siedenden Wasserbade ausgeführt, es traten dabei starke Verfärbungen der Lösung ein. Beim Aufarbeiten, wie bei den vorher erwähnten Versuchen, resultierte neben wenig Ausgangsprodukt eine dunkelbraune viskose Masse. Die Destillation des schmierigen Produktes ließ sich nicht durchführen, denn bei stärkerem Erwärmen im Vakuum trat vollständige Zersetzung unter Schwarzfärbung ein. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln konnte keine Kristallisation erreicht werden.

2.) Nach einer Vorschrift von Mayer und van Zütphen [60]) wurde wie beim 2 Keto 3,7 methyltetrahydroisochinolin das Chloracetamid des 2,3 Dimethoxybenzylamins auf dem Wasserbade geschmolzen und mit der zweifachen Menge feingepulverten Aluminiumchlorids unter stetem Rühren in kleinen Portionen versetzt. Nachdem alles Aluminiumchlorid eingetragen war, wurde noch $^1/_2$ Stunde erwärmt. Die abgekühlte Schmelze wurde mit Eiswasser zersetzt. Die sich abscheidende braune Masse war unlöslich in Äther, sie wurde deshalb in Chloroform aufgenommen. Der nach dem Verdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde einer Destillation im Vakuum unterworfen. Dabei wurden einige Kriställchen vom Ausgangsprodukt und wenig gelbliches Öl erhalten.

Die Verbrennung des Ölproduktes gab keinen Anhaltspunkt für seine Zusammensetzung, und für den gewünschten Körper gab sie vollkommen unzutreffende Werte.

---

[60]) Mayer, van Zütphen: B. 60, 858 (1927).

Darstellung des 2,3 Dimethoxybenzyläthoxyacetamids.

16,7 g 2,3 Dimethoxybenzylamin werden in 30 ccm wasserfreiem Tetralin gelöst und mit einer Lösung von 10,4 g Äthoxyessigsäure in 20 ccm Tetralin versetzt. Das Gemisch erwärmt sich und scheidet nach kurzer Zeit weiße Flocken aus. Die Mischung wird ½Stunde im Ölbade unter Durchleiten von trocknem Wasserstoff zum Sieden erhitzt. Schon nach wenigen Minuten spaltet sich Wasser ab. Der Überschuß des Lösungsmittels wird im Vakuum vertrieben, wobei das Wasser zuerst überdestilliert.

Der ölige Rückstand zeigt bei der Destillation im Hochvakuum nach einem geringen Vorlauf den konstanten Siedepunkt von 204—207°. Beim Abkühlen des gelben Ölproduktes, das das 2,3 Dimethoxybenzyläthoxyacetamid darstellt, in Eiskochsalzmischung, konnte Kristallisation beobachtet werden.

Eine Kohlenwasserstoffbestimmung dieser Verbindung zeigte folgende Ergebnisse:

4,799 mg Subst. 10,77 mg CO_2 3,25 mg H_2O

$C_{13}H_{19}O_4N$ (253,16)

Ber. C = 61,61% H = 7,56%

Gef. C = 61,21% H = 7,58%

Versuch, das 2,3 Dimethoxybenzyläthoxyacetamid unter Alkoholabspaltung in das 3 Keto, 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolin überzuführen.

1.) 5 g 2,3 Dimethoxybenzyläthoxyacetamid wurden in 25 ccm wasserfreiem Xylol gelöst und mit 20 g Phosphoroxychlorid versetzt. Nach Zusatz von 0,5 g Phosphorpentoxyd wurde ½ Stunde lang im Ölbade zum Sieden erhitzt. Im Vakuum wurde das Lösungsmittel hierauf entfernt und das verbleibende Ölprodukt im Hochvakuum destilliert. Der Siedepunkt von 205° war der gleiche des Ausgangsproduktes, es konnte also kein Ringschluß eingetreten sein.

2.) 1/100 Mol = 2,53 g des Amids wurden in 10 ccm wasserfreiem Xylol gelöst und allmählich mit einer Lösung von 2,5 g Zinntetrachlorid in 10 ccm Xylol versetzt. Beim vorsichtigen Erwärmen im Ölbade schied sich schon nach einigen Minuten auf dem Boden des Gefäßes eine feste bräunliche Masse ab. Nach dem Abkühlen wurde das Xylol abgegossen, und die Krusten wurden mit Äther abgespült. Die feste Masse verwandelte sich nach dem Versetzen mit Wasser in ein öliges Produkt. Die nachfolgende Destillation lieferte auch wieder das Ausgangsprodukt zurück. Die Bildung der Krusten scheint wohl mit der Bildung von Zinndoppelsalzen zu erklären zu sein.

Darstellung des 2,3 Dimethoxybenzyloxalesteramids.

6,68 g 2,3 Dimethoxybenzylamin werden in 50 ccm wasserfreiem Benzol gelöst und mit einer Lösung von 3 g Oxalester-

chlorid in 10 ccm Benzol unter mechanischem Rühren bei guter Außenkühlung versetzt. Die Benzollösung nimmt durch das sich ausscheidende Aminchlorhydrat ein emulsionsartiges Aussehen an. Von den ausgeschiedenen Kristallen wird durch Absaugen die das Esteramid enthaltende Benzollösung befreit. Nach dem Abdestillieren des Benzols verbleibt ein Öl, das erst allmählich zu einer Kristallmasse erstarrt. Aus siedendem Ligroin läßt sich das 2,3 Dimethoxybenzyloxaläthylesteramid zu schönen, gut ausgebildeten Kristallen umkristallisieren. Die Ausbeute entspricht der Hälfte des angewandten Amins. Der Schmelzpunkt liegt bei 67—69°.

Es muß dazu bemerkt werden, daß die Ausbeute sehr von der Reinheit des Oxalesterchlorids abhängt. Bei der Darstellung des Amids nach Schotten-Baumann wurde keine Ausbeute an Esteramid erhalten, es resultierten je nach der Versuchsanordnung 2 Produkte, ein 2,3 Dimethoxybenzyloxalamid und ein dimeres Produkt unter Anlagerung von 2 Aminresten an ein Oxalyl. Wurde das Esterchlorid auf einmal zu der alkalischen Lösung des Amins gegeben, dann resultierte nur Säure, bei Zugabe in verschiedenen Anteilen wurde dimeres Produkt neben Säure erhalten. Die Säure (I) zeigt einen Schmelzpunkt von 153—154°, das 2,3 Dimethoxybenzyloxalyldiamid einen Fp von 168—169° (II).

Elementaranalyse des 2,3 Dimethoxybenzyloxalesteramids.

32,9 mg Subst. 70,2 mg CO_2 18,5 mg H_2O

$C_{13}H_{17}O_5N$ (267,14)

Ber. C = 58,4% H = 6,41%

Gef. C = 58,2% H = 6,29%

Elementaranalyse des 2,3 Dimethoxybenzyloxamids.

28,1 mg Sbst. 56,7 mg CO_2 14,5 mg H_2O

$C_{11}H_{13}O_5N$ (239,1)

Ber. C = 55,2 % H = 5,48%

Gef. C = 55,03% H = 5,73%

Elementaranalyse des 2,3 Dimethoxybenzyloxalyldiamids.

29,1 mg Subst. 65,8 mg CO_2 16,1 mg H_2O

$C_{20}H_{24}O_6N_2$ (388,2)

Ber. C = 61,82% H = 6,23%

Gef. C = 61,67% H = 6,19%

Der Ester ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, die Säure ist verhältnismäßig leicht löslich in Wasser und wird durch Umkristallisieren aus Toluol in schuppenförmigen Blättchen erhalten. Das 2,3 Dimethoxybenzyloxalyldiamid ist schwer löslich in organischen Lösungsmitteln und wird aus siedendem Alkohol in feinen weißen Kristallnadeln ausgeschieden.

Versuch der Darstellung des 3,4 Diketo 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolins.

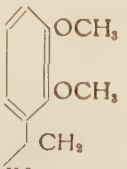
1.) 3 g 2,3 Dimethoxybenzyloxamid wurden in viel Chloroform gelöst, und in diese Lösung wurde ein aus berechneten Mengen Bortrioxyd und Calciumfluorid durch Erhitzen mit Schwefelsäure bereiteter Gasstrom von Bortrifluorid geleitet, einmal unter Eiskühlung, in einem anderen Versuch bei gewöhnlicher Temperatur. Nach dem Einengen des Chloroforms wurde die Säure quantitativ wieder zurückgewonnen.

2.) Der Versuch, der Säure durch Erhitzen mit Phosphorpentoxyd in Xylol Wasser zu entziehen zum gewünschten Ring, war erfolglos. Die Säure blieb unverändert. Die Versuchsanordnung wurde in Anlehnung an die Arbeiten von Haworth, Perkin und Stevens (l. c.) wie zur Darstellung des 7,8 Methylendioxyhydrindons gewählt.

3.) 5 g der Säure wurden mittels Thionylchlorid durch Erwärmen auf dem Wasserbade in das entsprechende Säurechlorid übergeführt. Durch Erhitzen auf 110° in Toluol sollte einmal mit Zinkchlorid oder Aluminiumchlorid als salzsäureabspaltendem Agens Ringschluß zum Isochinolin eintreten, ein anderes Mal durch einfaches Erhitzen auf 110°. Beim Behandeln mit $ZnCl_2$ und $AlCl_3$ wurde ein öliges Produkt erhalten, das sich nicht charakterisieren ließ. Das Erhitzen des Säurechlorids lieferte ein festes, sprödes Produkt, aus dem sich weder durch Destillation noch durch Kristallisation ein einheitlicher Körper erhalten ließ. Das Produkt war in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich.

4.) 5 g 2,3 Dimethoxybenzyloxalesteramid wurden, wie das vorher schon beim 2,3 Dimethoxybenzyläthoxyacetamid ausführlich beschrieben wurde, mit 20 ccm $POCl_3$ in Xylol gekocht. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile blieb ein dunkles Öl, das bei der Destillation im Vakuum zersetzt wurde.

Darstellung des 2,3 Dimethoxy- N-carboxybenzylbenzylamins.



$H_5C_6H_2COOCNH$

6,1 g 2,3 Dimethoxybenzylaminchlorhydrat werden in 30 ccm Wasser gelöst und im Scheidetrichter mit Äther überschichtet. Dazu gibt man in je 5 Anteilen 5,5 g rohen Benzylchlorkohlensäureester in 25 ccm Äther gelöst und 15 ccm 20%iger Natronlauge unter kräftigem Umschütteln. Die Reaktion ist sehr lebhaft und es ist ratsam, unter fließendem Wasser zu kühlen.

Ist alles zugesetzt und die Reaktion verklungen, so läßt man die wässrige Lösung vollständig absitzen. Die ätherische Lösung, die das gewünschte Amid enthält, trocknet man mit Natrium-

sulfat. Nach dem Verdunsten des Äthers verbleiben feine, samtweiche, weiße Kristallnadeln, denen noch etwas braungefärbtes Öl anhaftet. Man befreit durch Absaugen von öligen Bestandteilen. Beim Umkristallisieren aus verdünntem Methanol wird das Produkt in großer Reinheit erhalten. Die Ausbeute beträgt 95% der Theorie. Fp = 67—69°.

Die Elementaranalyse lieferte untenstehende Werte:

33,9 mg Subst. 84,2 mg CO_2 19,3 mg H_2O

$C_{17}H_{19}O_4N$ (301,1)

Ber. C = 67,74% H = 6,37%

Gef. C = 67,74% H = 6,36%

Versuch, aus dem 2,3 Dimethoxy- N-carboxybenzylbenzylamin durch Behandeln mit Oxalylchlorid das 3,4 Diketo 7,8 dimethoxytetrahydroisochinolin zu erhalten.

3 g 2,3 Dimethoxy- N-carbobenzylbenzylamin wurden in 15 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst und mit 1,5 g Oxalylchlorid in 5 ccm Schwefelkohlenstoff versetzt. Die Mischung wurde einige Zeit auf mäßig siedendem Wasserbade erwärmt. Da nicht die geringste Reaktion zu bemerken war, wurde wenig frischgeschmolzenes, feingepulvertes Zinkchlorid zugesetzt. Es trat darauf sofort Reaktion unter starker Salzsäureentwicklung ein, und schlagartig durchsetzte sich die Mischung mit schuppenförmigen Kristallen. Nach wenigen Minuten war die gesamte Lösung zu einem dicken Brei erstarrt.

Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurden die Kristalle vom Schwefelkohlenstoff befreit. Zur Zerstörung von anhaftendem Zinkchlorid wurde die Kristallmasse mit Wasser angeschlämmt. Unter Aufblähen und Abgabe von CO_2 trat allmählich Zersetzung ein. Die vom Wasser befreite Substanz zeigte sofort den reinen Fp von 153—154°. Sie stellte eine Säure dar, die sich mit dem 2,3 Dimethoxybenzyloxamid durch den gleichen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch erwies. Die Ausbeute betrug 2 g.

Versuche, durch Zusatz von Aluminiumchlorid oder größeren Mengen Zinkchlorids zu den gleichen Mengen den gewünschten Ringschluß zu erzwingen, lieferten nach Verdunsten des Schwefelkohlenstoffs ölige Produkte, die nicht identifiiziert werden konnten.

Darstellung des 2,3 Dimethoxybenzylurethans.

6 g 2,3 Dimethoxybenzylaminchlorhydrat wurden in 50 ccm Wasser gelöst und im Scheidetrichter nach Zugabe von 15%iger Natronlauge mit der berechneten Menge Chlorkohlensäureester unter kräftigem Umschütteln in kleinen Anteilen versetzt. Die sich ausscheidenden Kristalle wurden in Äther aufgenommen. Die

nach dem Vertreiben des Äthers verbleibende Kristallmasse wurde aus Methylalkohol umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle zeigten einen Fp von 68°, nachdem bei 65° ein Erweichen eingetreten war. Die Ausbeute war quantitativ.

27,4 mg Subst. 60,4 mg CO_2 17,3 mg H_2O

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239,1)

Ber. C = 60,23% H = 7,16%

Gef. C = 60,12% H = 7,07%

Versuch, das 2,3 Dimethoxybenzylurethan durch Alkoholabspaltung in das Hemipinimidin überzuführen.

4,8 g des Urethans wurden in 20 ccm wasserfreiem Xylol gelöst und mit 10 g Phosphoroxychlorid 1 Stunde lang im Ölbade auf 140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Xylollösung zum Zersetzen des $POCl_3$ mit Wasser geschüttelt. Die Xylollösung wurde nach dem Trocknen im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt. Durch Zusatz von Petroläther schieden sich nach einiger Zeit Kristalle aus, die das Ausgangsprodukt darstellten. Nach dem vollständigen Entfernen des organischen Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde ein öliges, zähes, viskoses Produkt erhalten. Eine Charakterisierung des Rückstandes war nicht möglich.

Hemipinimidin konnte auch nicht aus der wässrigen Lösung durch Ausschütteln mit Chloroform gefaßt werden.

Darstellung von Isovanillinalkohol.

1.) 10 g Isovanillin werden nach Gunther Lock[61]) in eine Lösung von 30 g Ätzkali in 30 ccm Wasser eingetragen. Das sich sofort bildende gelbe Phenolat geht nur langsam in Lösung, erst nach 4 Stunden ist alles verschwunden. Die dunkle Lösung wird wie folgt aufgearbeitet.

Unter Kühlung wird mit verdünnter Salzsäure eben angesäuert und mit Natriumbicarbonat übersättigt. Bei diesem Übersättigen mit Alkali bleibt ein Niederschlag, der schon teilweise aus Isovanillinalkohol besteht. Das Filtrat gibt an Äther weitere 2,5 g Alkohol als fast farblose Masse ab. Die vereinigten Rohprodukte werden in Aceton umgelöst und aus kochendem Toluol umkristallisiert. Ausbeute 4,4 g = 86% der Theorie. Fp 132°.

Die Gewinnung der Isovanillinsäure, die nach dieser Reaktion gleichfalls gebildet wird, geschieht nach den Angaben von Gunther Lock.

Bemerkt sei zu der Darstellung noch, daß der Alkohol meist stark braun gefärbt ist und sich ziemlich schwer zu farblosen Kristallen reinigen läßt.

2.) Um den Verlust des Isovanillins zur Isovanillinsäure zu vermeiden und den Aldehyd möglichst quantitativ in den ent-

[61]) Gunther Lock: B. 62, 1177 (1929).

sprechenden Alkohol überzuführen, wurde das Isovanillin einer Reduktion mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff unterworfen.

20 g Isovanillin werden in 100 ccm Methylalkohol gelöst und mit Pd-tierkohle (0,2 $PdCl_2$ auf 0,8 g Kohle) in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Reduktion setzt sofort ein und die Wasserstoffaufnahme ist sehr lebhaft. Innerhalb $^1/_2$ Stunde ist die Reduktion beendet. Die vom Katalysator befreite methylalkoholische Lösung des Isovanillinalkohols wird im Vakuum eingedampft. Der als feste weiße Krusten im Kolben verbleibende Rückstand wird aus siedendem Toluol umkristallisiert. Der Isovanillinalkohol ist darin ziemlich schwer löslich und scheidet sich beim Abkühlen in nadelförmigen, gut ausgebildeten Kristallen ab. Der Alkohol ist rein weiß und hat sofort den Schmelzpunkt 132°. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Die Elementaranalyse brachte folgende Ergebnisse:

31,7 mg Subst. 72,4 mg CO_2 18,8 mg H_2O

$C_8H_{10}O_3$ (154,08)

Ber. C = 62,31% H = 6,54%

Gef. C = 62,29% H = 6,63%

Bei der Reduktion des Isovanillins zum Isovanillinalkohol ist folgendes zu beachten:

Spuren von Salzsäure sind aus der Pd-tierkohle sorgfältigst zu entfernen, da sonst leicht beim Aufarbeiten der alkoholischen Lösung, beim Erhitzen auf dem Wasserbade, Verharzung eintritt. Sollte die Wasserstoffaufnahme über das berechnete Volumen hinausgehen, was hier und da beobachtet wurde, so ist die Reduktion zu unterbrechen, weil sonst eine Hydrierung bis zum entsprechenden Toluol stattfinden kann.

Versuch der Darstellung des 3 Oxy- 4 methoxybenzylbromids.

Um die Hydroxylgruppe des Isovanillins durch Brom zu ersetzen, wurde 1 Mol des Alkohols in Eisessig gelöst und mit der berechneten Menge Bromwasserstoffeisessig unter stetem Umschütteln versetzt. Die Lösung färbte sich schnell violett. Beim Einengen im Vakuum blieb ein schmieriges, dunkelviolettes Produkt zurück, das weder zur Kristallisation zu bringen war, noch sich im Vakuum destillieren ließ.

Eine Umwandlung des Isovanillinalkohols mittels 48%iger wässriger Bromwasserstoffsäure, in Anlehnung an die Arbeiten von Robinson [62]), lieferte die gleichen stark verfärbten Produkte.

Versuch der Darstellung des 3 Oxy- 4 methoxybenzylchlorids, bzw. des 3 Oxy- 4 methoxybenzylcyanids.

Unter Berücksichtigung der Arbeit von A. Kaufmann und

[62]) Robinson: Chem. Soc. 105, 1463 (1914).

H. Müller [63]), die die Darstellung des 2,3 Dimethoxybenzylchlorids beschreibt, wurden 5 g Isovanillinalkohol mit 0,2 g feingepulvertem Calciumchlorid und dann mit 4 g Thionylchlorid versetzt. Unter lebhafter Salzsäureentwicklung war die Umsetzung schnell beendet. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther verdünnt und eine Stunde stehen gelassen. Nach dem Abfiltrieren des Chlorcalciums wurde der Äther vertrieben und das verbleibende Öl einer Destillation bei vermindertem Druck unterworfen. Unter starkem Aufblähen fand vollkommene Zersetzung des Produktes statt.

Bei einem weiteren Versuch wurden 5 g Isovanillinalkohol in 50 ccm Äther gelöst, zu der Lösung 0,2 g Calciumchlorid zugefügt und die durch Eiskochsalzmischung stark abgekühlte ätherische Lösung ganz langsam mit der berechneten Menge Thionylchlorid versetzt. Unter steter Kühlung blieb die Lösung bei häufigem Umschütteln 24 Stunden stehen. Das Chlorcalcium wurde durch Filtration entfernt und der Äther ohne Anwendung von Wärme bei etwas vermindertem Druck vertrieben. Es resultierte ein gelblich braunes Öl als Rückstand. In einem Falle trat Kristallisation zu gelbbraunen Kristallen ein, jedoch war eine Charakterisierung durch Bestimmung des Schmelzpunktes und durch eine Elementaranalyse unmöglich, da sich das Produkt in kürzester Zeit vollkommen schwarz färbte. Das ölige Produkt zersetzte sich bei der Destillation ebenfalls vollkommen.

Da eine Reinigung des zu erwartenden Chlorids auf diese Weise unmöglich war, wurde die Lösung des Rohproduktes in wenig absolutem Alkohol mit einer äquivalenten Menge gesättigter Kaliumcyanidlösung versetzt und $^1/_4$ Stunde lang unter häufigem Umschütteln auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Mannich [64]) erhielt nämlich bei gleicher Arbeitsweise aus dem Piperonylchlorid in guten Ausbeuten das Piperonylcyanid.

Im Scheidetrichter wurde die alkoholische Lösung von der wässrigen des Cyanids abgetrennt, die Alkohollösung mit Äther verdünnt und nach dem Trocknen einer Destillation im Vakuum unterworfen. Unter starkem Aufblähen und gleichzeitiger Rotfärbung trat auch hier Zersetzung ein.

Darstellung von Acetylisovanillin.

Das Acetylisovanillin wurde nach einer Vorschrift von Pschorr und Stöhrer [65]) dargestellt.

Eine Lösung von Isovanillin in der 5fachen Menge Essigsäureanhydrid wird eine Stunde lang im schwachen Sieden erhalten. Nach dem Erkalten wird das Acetanhydrid durch Zusatz von Sodalösung zerstört. Das Acetylprodukt scheidet sich zum größ-

[63]) Kaufmann u. Müller: B. 51, 123 (1918).
[64]) Mannich: Ar. d. Pharm. 265, 6 (1927).
[65]) Pschorr u. Stöhrer: B. 35, 4397 (1902).

ten Teil kristallin ab. Der Rest kann durch erschöpfende Extraktion mit Äther gewonnen werden.

Aus verdünntem Methylalkohol kristallisiert die Acetylverbindung in weißen Nadeln. Der Schmelzpunkt liegt bei 87° und nicht bei 64°, wie er von Pschorr und Stöhrer angegeben wird.

Die Elementaranalyse zeitigte folgende Werte:

33,1 mg Subst. 74,9 mg CO_2 15,2 mg H_2O

$C_{10}H_{10}O_4$ (194,08)

Ber. C = 61,83% H = 5,19%

Gef. C = 61,71% H = 5,14%

Reduktion des Acetylisovanillins zum entsprechenden Alkohol.

Die Reduktion des Acetylisovanillins erfolgt in analoger Weise wie die des Isovanillins.

Man löst das Acetylisovanillin in Methylalkohol und schüttelt mit Pd-tierkohle in Wasserstoffatmosphäre. Die Reduktion erfolgt auch hier ziemlich rasch. War die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, so wurde die Hydrierung abgebrochen. Es konnte nämlich festgestellt werden, daß die Wasserstoffaufnahme bei manchen Versuchen nicht ganz aufhörte, d. h. schwächer natürlich als zuvor weiterging.

Nach dem Entfernen des Katalysators wurde die alkoholische Lösung im Vakuum eingeengt. Zum Teil kristallisiert der Alkohol aus, in den meisten Fällen bleibt er als Öl zurück. Durch eine Destillation im Hochvakuum wird er als weiße Kristallmasse erhalten. Die Kristalle schmelzen zwischen 47 und 49°.

4 Methoxy- 3 nitrobenzylcyanid.

Zu einer Auflösung von 24,5 g reinem Natriumcyanid in 75 ccm Wasser gibt man eine Lösung von 100 g 4 Methoxy- 3 nitrobenzylchlorid in 300 ccm siedendem Alkohol. Bei der Zugabe der heißen alkoholischen Lösung zu der Natriumcyanidlösung tritt lebhafte Reaktion ein. Die Mischung färbt sich augenblicklich orange und ist anfangs trübe. Man erhitzt auf siedendem Wasserbade 2 Stunden lang. Die Reaktion ist dann vollkommen beendet. Die anfänglich orange gefärbte Lösung nimmt alsbald dunkelbraune Färbung an, reichlich Natriumchlorid scheidet sich ab.

Nach dem Abkühlen wird die alkoholische Lösung vom Natriumchlorid befreit. Bei längerem Stehen scheiden sich aus der Lösung balkenförmige, dunkelbraune Kristalle ab.

Zur Reinigung kocht man am besten gleich nach dem Entfernen des Kochsalzes die Lösung mit Kohle. Dabei erhält man dann nach dem Einengen der alkoholischen Lösung hellgelbe, balkenförmige Kristalle vom Fp 86—87°. Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt 81,5 g, das sind 85% der Theorie.

Das 4 Methoxy- 3 nitrobenzylcyanid ist schwer löslich in

Äther, leichter löslich in siedendem Benzol, Toluol und Xylol, leicht löslich in Dioxan und Essigester. Aus letzterem kristallisiert das Cyanid beim allmählichen Verdunsten des Lösungsmittels in großen, schief abgeschnittenen, flachen Prismen. Zum Umkristallisieren ist Methanol besonders geeignet.

Bei der Darstellung des Cyanids ist vor allem zu beachten, daß reines Natriumcyanid zur Verwendung gelangt. Das im Handel befindliche Gemisch von Kalium-Natriumcyanid (ca. 98—100%ig) verursacht starke Verharzungen, die wohl darauf beruhen, daß dieses Produkt freie Alkalilauge enthält. Die Reinigung der Verbindung bereitet dann große Schwierigkeiten und die Ausbeute sinkt auf 60—65%.

36,1 mg Subst. 74,2 mg CO_2 13,7 mg H_2O

$C_9H_8O_3N_2$ (192,08)

Ber. C = 56,23% H = 4,2 %

Gef. C = 56,06% H = 4,25%

Verseifung des 4 Methoxy- 3 nitrobenzylcyanids zur 4 Methoxy- 3 nitrophenylessigsäure.

Man übergießt in einem Rundkolben 20 g 4 Methoxy- 3 nitrobenzylcyanid mit der 5—6fachen Menge conc. Salzsäure und erhitzt zuerst vorsichtig und erhält sodann solange im schwachen Sieden bis alles in Lösung gegangen ist. Die Verseifung erfolgt unter Aufschäumen. Nach dem Erkalten scheiden sich aus der salzsauren Lösung feine gelbliche Kristallnadeln aus. Das Filtrat liefert bei starkem Abkühlen noch geringe Mengen der Säure. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Die 4 Methoxy- 3 nitrophenylessigsäure stellt hellgelbe Kristallnadeln dar, die bei 129° sintern und bei 133—134° schmelzen. Sie ist leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol. Die Elementaranalyse der Säure hatte folgende Ergebnisse:

33,3 mg Subst. 62,5 mg CO_2 13,0 mg H_2O

$C_9H_9O_5N$ (211,08)

Ber. C = 51,16% H = 4,3 %

Gef. C = 51,19% H = 4,37%

Der Äthylester, der durch Einleiten von Salzsäuregas in die äthylalkoholische Lösung der 4 Methoxy- 3 nitrophenylessigsäure erhalten wurde, kristallisiert aus Äthylalkohol in dünnen, langen, gelblichweißen Kristallen. Fp = 58—59°.

Die Verbrennung ergab folgende Werte:

29,5 mg Subst. 59.6 mg CO_2 14,6 mg H_2O

$C_{11}H_{13}O_5N$ (239,1)

Ber. C = 55,2% H = 5,61%

Gef. C = 55,1% H = 5,54%

Der Methylester bildet hellgelbe nadelförmige Kristalle, die in Äther sehr schwer löslich sind. Er kristallisiert meist schon

beim Einleiten des Salzsäuregases aus der methylalkoholischen Lösung aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 102°.

32,1 mg Subst. 62,7 mg CO_2 14,6 mg H_2O

$C_{10}H_{11}O_5N$ (225,09)

Ber. C = 53,31% H = 4,93%

Gef. C = 53,17% H = 5,08%

Reduktion des 4 Methoxy- 3 nitrobenzylcyanids zum 4 Methoxy- 3 aminobenzylcyanid.

20 g des Nitrocyanids löst man durch Erwärmen in 100 ccm Essigester und gibt die erkaltete Lösung zu einer Aufschüttelung von Pd-tierkohle in dem gleichen Lösungsmittel. Die Reduktion ist in etwa $^1/_2$ Stunde erledigt. Man entfernt die Tierkohle und dampft die Essigesterlösung im Wasserstoffstrom bei vermindertem Druck ab. Es verbleibt ein gelbliches Öl, das bald zu gelben Kristalldrusen erstarrt. Das Aminocyanid färbt sich am Lichte leicht braun. Der Schmelzpunkt ist 40°.

Das salzsaure Salz färbt sich beim Stehen an der Luft allmählich hellrot. Es schmilzt bei 202°.

Die Reduktion des 4 Methoxy- 3 nitrobenzylcyanids wird durch die Anwesenheit von Wasser wesentlich beschleunigt. Die Cyangruppe wird bei der Reduktion mit Pd nicht beeinflußt. In allen Versuchen wurde nur die zur Reduktion der Nitrogruppe erforderliche Wasserstoffmenge aufgenommen. Das Lösungsmittel selbst spielt eine wichtige Rolle.

Reduktionen wurden außerdem in methylalkoholischer Lösung unter Zusatz berechneter Mengen conc. Salzsäure und in Dioxan durchgeführt. Methylalkohol löst das Nitroprodukt nur sehr schwer und verursacht ebenso wie das Dioxan starke Verfärbungen der reduzierten Produkte. Die Ausbeuten waren dabei nur etwa 70%ig, während sie bei der Hydrierung in Essigester fast quantitativ ausfallen. Die Elementaranalyse des 3 Amino- 4 methoxybenzylcyanids als Chlorhydrat ergab folgende Werte:

28,4 mg Subst. 56,7 mg CO_2 13,7 mg H_2O

$C_9H_{11}O\,N_2Cl$ (198,6)

Ber. C = 54,38% H = 5,58%

Gef. C = 54,45% H = 5,4 %

Reduktion des 4 Methoxy- 3 nitrophenylessigsäureäthylesters zum 4 Methoxy- 3 aminophenylessigsäureäthylester.

Die Reduktion erfolgt wie beim 4 Methoxy- 3 nitrobenzylcyanid ebenfalls mit Pd-tierkohle in Essigester. 20 g Ester wurden in 50 ccm Essigester gelöst und mit Pd-tierkohle unter Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte schnell. Die durch Filtration erhaltene klare Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Es resultierte ein gelb-

liches Öl, das im Vakuum bei 1 mm zwischen 151—152° als klare Flüssigkeit überging.

Das Chlorhydrat des 4 Methoxy- 3 aminophenylessigsäureäthylesters wurde aus Benzol als weißes Kristallpulver erhalten. Fp = 166—167° unter Braunfärbung.

Elementaranalyse des Chlorhydrates:

30,6 mg Subst. 60,1 mg CO_2 17,3 mg H_2O

$C_{11}H_{16}O_3NCl$ (245,6)

Ber. C = 53,74% H = 6,57%

Gef. C = 53,56% H = 6,32%

Der 4 Methoxy- 3 aminophenylessigsäuremethylester wurde ganz analog dem Äthylester erhalten. Er stellt ein gelbliches Öl dar mit einem Siedepunkt von 147—148° bei 1 mm. Das Chlorhydrat schmilzt bei 190—191°.

Elementaranalyse des Chlorhydrates:

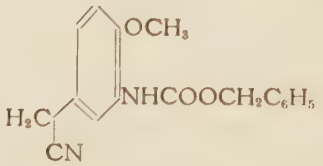
31,8 mg Subst. 60,3 mg CO_2 16,7 mg H_2O

$C_{10}H_{14}O_3NCl$ (231,5)

Ber. C = 51,82% H = 6,09%

Gef. C = 51,71% H = 5,88%

Darstellung des 4 Methoxy- 3 benzylcarbaminobenzylcyanids.



4,86 g 4 Methoxy- 3 aminobenzylcyanid wurden in 30 ccm Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 6 g rohem Benzylchlorkohlensäureester in 20 ccm Chloroform und 25 ccm 10%iger Natronlauge in je 5 Portionen unter stetem kräftigem Umschütteln versetzt. Die Chloroformlösung lieferte nach dem Verdunsten eine bräunliche Kristallmasse. Zur Reinigung wurde das Produkt nach Aufnahme in Methylalkohol mit wenig Kohle gekocht. Nach der Filtration schieden sich beim Erkalten äußerst feine weiße Kristallnadeln aus. Die Ausbeute betrug 8,2 g an reinem Produkt, das entspricht einer Ausbeute von 90,6%. Der Schmelzpunkt des Amides liegt bei 105—106,5°.

Die Ergebnisse der Elementaranalyse des 4 Methoxy- 3 benzylcarbaminobenzylcyanids waren folgende:

30,4 mg Subst. 76,6 mg CO_2 14,7 mg H_2O

$C_{17}H_{16}O_3N_2$ (296,1)

Ber. C = 68,89% H = 5,45%

Gef. C = 68,72% H = 5,41%

4 Methoxy- 3 acetylaminobenzylcyanid.

4 Methoxy- 3 aminobenzylcyanid wird in überschüssigem Acetanhydrid gelöst und mit einigen Tropfen conc. Schwefelsäure versetzt. Auf den Zusatz der Schwefelsäure steigert sich die Erwärmung der Lösung plötzlich. Nach dem Erkalten wird das überschüssige Acylierungsmittel auf dem Wasserbade bei vermindertem Druck entfernt. Durch Neutralisation des bei der Destillation verbleibenden Rückstandes mittels Natriumcarbonatlösung wird das Acetylprodukt als fester Kuchen abgeschieden. Aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert erhält man weiße Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 95—97°. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Bei Verwendung von stark verfärbtem, unreinem Amin läßt sich das 4 Methoxy- 3 acetylaminobenzylcyanid leicht durch Destillation im Vakuum reinigen. Das dabei destillierende gelbliche Öl erstarrt nach einigem Stehen, schneller beim Reiben mit einem Glasstab, zu einer kristallinen, festen Masse.

32,8 mg Subst. 77,6 mg CO_2 17,3 mg H_2O

$C_{11}H_{12}O_2N_2$ (204,11)

Ber. C = 64,67% H = 5,93%

Gef. C = 64,52% H = 5,90%

Kondensationsversuche zwischen 3 Nitro- 4 methoxybenzylcyanid und Homopiperonylsäureäthylester.

3,84 g = 2/100 Mol 3 Nitro- 4 methoxybenzylcyanid wurden in 30 ccm wasserfreiem Benzol gelöst und mit 4,2 g Homopiperonylsäureäthylester versetzt. Zu dieser Lösung wurden 2 g feingepulvertes frischbereitetes Natriumäthylat hinzugegeben. — Das Natriumäthylat war nach einer Vorschrift von Houben in Xylol hergestellt worden. —

Es konnte bei dieser Versuchsanordnung nicht die geringste Reaktion beobachtet werden. Die Lösung blieb 2 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen, wurde dann zur Zerstörung des Natriumäthylats mit Wasser durchgeschüttelt und mit Glaubersalz getrocknet. Beim Aufarbeiten durch Einengen im Vakuum wurden Cyanid und Ester quantitativ zurückgewonnen.

Das gleiche Ergebnis zeitigte ein ähnlicher Versuch, der bei der Siedetemperatur des Benzols durchgeführt wurde. Hierbei war nach dreistündigem Erhitzen keine Veränderung der Agenzien eingetreten.

Bei Verwendung von alkoholischem Äthylat oder von Alkohol als Lösungsmittel resultierte neben Cyanid an Stelle des Esters die äquivalente Menge Homopiperonylsäure.

In einem weiteren Versuch wurde das Nitrobenzylcyanid mit der berechneten Menge Ester und überschüssigem Natriumäthylat auf dem Wasserbade geschmolzen und solange erhitzt bis das Natriumäthylat zu einer schwarzbraunen Flüssigkeit gelöst war.

Nach dem Erkalten schied sich das Cyanid wieder in seinen charakteristischen balkenförmigen Kristallen ab. Die Masse wurde mit Wasser behandelt, das Cyanid abfiltriert und aus dem alkalischen, dunkelgefärbten Filtrat wurde nach dem Ansäuern mit Salzsäure nur wenig Homopiperonylsäure zurückgewonnen.

Da das Nitrocyanid keine Neigung zur Kondensation zeigte, wurde das ihm entsprechende Aminoprodukt nach dem Absättigen der Aminogruppe durch Chlorkohlensäurebenzylester — also das N-carbobenzyl 4 methoxy- 3 aminobenzylcyanid — in gleicher Weise wie vorher beschrieben in Benzollösung durch Natriumäthylat mit Homopiperonylsäureester zu kuppeln versucht. Die Rückgewinnung der Ausgangsprodukte zeigte an, daß Umsetzung nicht zum geringsten Teil stattgefunden hatte.

Versuch der Darstellung des 4 Methoxy- 3 oxybenzylcyanids bzw. des 4 Methoxy- 3 oxyphenylessigsäureäthylesters.

1.) 4 g salzsaures 4 Methoxy- 3 aminobenzylcyanid bzw. 5 g salzsaurer 4 Methoxy- 3 aminophenylessigsäureäthylester wurden in 30 ccm 5%iger Schwefelsäure gelöst und unter mechanischem Rühren allmählich mit einem geringen Überschuß 5%iger Natriumnitritlösung versetzt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur der schwefelsauren Lösung 3° nicht überstieg. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung, die dunkelbraune Farbe angenommen hatte, auf dem siedenden Wasserbade einige Zeit erhitzt, um das erwartete Diazoniumsalz zu verkochen. Dabei schied sich eine klebrige dunkelbraune Masse ab, die sich nicht reinigen ließ.

Die erkalteten wässrigen Lösungen wurden erschöpfend mit Chloroform ausgezogen, beim Verdunsten der getrockneten Lösungen verblieb ein kaum wägbarer Rückstand.

Versuche in gleicher Art wurden auch in 10- und 20%iger Schwefelsäure durchgeführt, auch mit den freien Aminen an Stelle der salzsauren Salze, aber auch hierbei konnte weder für das 3 Oxy 4 methoxybenzylcyanid bzw. den 3 Oxy 4 methoxyphenylessigsäureäthylester eine Ausbeute erzielt werden.

2.) In weiteren Versuchen wurde in Anlehnung an die Arbeiten von Einhorn und Heinz[66]) so verfahren, daß die schwefelsaure Lösung der Amine zu einer conc. Lösung von Natriumnitrit, die mit Äther überschichtet war, unter dauerndem mechanischen Rühren tropfen gelassen wurde. Diese Versuchsanordnung hatte den Zweck, die entstehende Diazoniumbase sofort in den Äther überzuführen und sie so der Einwirkung der salpetrigen Säure möglichst zu entziehen. Nach dem Verdunsten des Äthers verblieben nur geringe Reste eines zähen braunen Produktes, die die gleichen Eigenschaften zeigten wie die vorher erhaltenen Reaktionsprodukte.

---

[66]) Einhorn u. Heinz: C. 1897, II, 673.

3.) 4 g salzsaures, reines 4 Methoxy- 3 aminobenzylcyanid wurden mit der vierfachen Menge Eisessig angerieben und unter mechanischem Rühren bei guter Außenkühlung mit etwas mehr als der berechneten Menge Amylnitrit allmählich versetzt. Das Chlorhydrat verschwand vollkommen. Durch Verdünnen mit Äther schied sich ein öliges Produkt aus, das in Wasser aufgenommen und auf die Temperatur des siedenden Wassers einige Zeit erwärmt wurde. Die wässrige Lösung nahm dunkelbraune Farbe an und schied etwas visköses Produkt ab. 3 Oxy 4 methoxybenzylcyanid konnte nicht erhalten werden.

Darstellung des 2,3 Dimethoxybenzylalkohols.

Der Alkohol läßt sich auf sehr leichte Weise durch katalytische Reduktion des entsprechenden 2,3 Dimethoxybenzaldehyds erhalten. (A. Kaufmann und H. Müller [l. c.]). Anstelle des sehr umständlich herzustellenden Löwschen Platinschwarz kann man mit gutem Erfolg das nach einer Vorschrift im Journal 143,10 hergestellte Platinoxyd verwenden.

0,3 g Platinoxyd werden in Äthylalkohol in Wasserstoffatmosphäre reduziert und zu dem frisch reduzierten Katalysator läßt man während des Schüttelns tropfenweise die alkoholische Lösung des 2,3 Dimethoxybenzaldehyds fließen. Die Wasserstoffaufnahme ist sehr regelmäßig. Die Reduktion ist vollkommen, und die Ausbeute war in allen Fällen quantitativ.

Sollte unveränderter Aldehyd den Alkohol verunreinigen, so läßt sich der Aldehyd leicht durch Wasserdampf abblasen.

Der reine 2,3 Dimethoxybenzylalkohol schmilzt bei 50°.

Reduktionsversuche in Eisessig führten zu Perhydrierungen, was sich durch die abnorme Aufnahme an Wasserstoff kundtat. Das dabei erhaltene eigenartig aromatisch riechende Produkt wurde nicht näher untersucht. Die Elementaranalyse des 2,3 Dimethoxybenzylalkohols ergab folgende Werte:

30,5 mg Subst. 71,7 mg CO_2 19,3 mg H_2O

$C_9H_{12}O_3$ (168,1)

Ber. C = 64,25% H = 7,20%

Gef. C = 64,11% H = 7,08%

Lebenslauf.

Am 25. August 1908 wurde ich, Karl Beyer, in Morbach (Bez. Trier) als Sohn des Amtsrentmeisters Karl Beyer und seiner Ehefrau Maria geb. Herfurth geboren.

Nach dem Besuche der Volksschule in Morbach trat ich in die Quarta der höheren Schule Hermeskeil und nach bestandener Abschlußprüfung dortselbst in die Untersekunda des Realgymnasiums Simmern ein, an welcher Schule ich am 24. Februar 1928 die Reifeprüfung bestand. Vom 1. April 1928 bis 30. März 1930 erhielt ich in der Löwenapotheke Mainz meine Ausbildung als Praktikant und war nach bestandener Vorprüfung in der Einhornapotheke in Heilbronn 1 Jahr als Assistent tätig. Im Sommer-Semester 1931 begann ich das Studium an der Universität Würzburg und legte dort am 2. Mai 1933 mein pharmazeutisches Staatsexamen ab. Nach halbjähriger praktischer Tätigkeit in der Apotheke in Morbach setzte ich zwecks späterer Promotion im Winter-Semester 1933 das Studium an der Universität Würzburg fort. Seit 1. Mai 1935 bin ich am Pharmazeutischen Institut als Assistent angestellt.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom WS. 1933/34 bis zum SS. 1936 am Institut für pharmazeutische und angewandte Chemie der Universität Würzburg ausgeführt.

Eine angenehme Pflicht ist es mir, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn

Prof. Dr. F. v. Bruchhausen,

für sein großes Entgegenkommen und die stets gerne erteilten Ratschläge meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.